



Lésions vasculaires hépatiques et syndrome hépato-pulmonaire chez les malades atteints de cirrhose

Clément Lejealle

► To cite this version:

Clément Lejealle. Lésions vasculaires hépatiques et syndrome hépato-pulmonaire chez les malades atteints de cirrhose. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01304284

HAL Id: dumas-01304284

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01304284>

Submitted on 19 Apr 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 195

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Lésions vasculaires hépatiques et syndrome hépato-pulmonaire
chez les malades atteints de cirrhose

Présentée et soutenue publiquement
le 19 septembre 2015

Par

Clément LEJEALLE

Né le 16 décembre 1986 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Pierre-Emmanuel Rautou, CCA

Jury :

M. Le Professeur François Durand, PU-PH Président

Mme Le Professeur Valérie Paradis, PU-PH

M. Le Professeur Dominique-Charles Valla, PU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Je remercie,

mon Président de Thèse,

Monsieur le Professeur François DURAND,

qui me fait l'honneur de présider cette thèse. Merci pour votre confiance, votre expertise, vos conseils et de m'avoir fait découvrir "Beaujon". Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

les membres de mon jury,

Madame le Professeur Valérie PARADIS,

de m'avoir fait partager avec patience et gentillesse vos connaissances ainsi que pour le précieux temps que vous m'avez consacré pour réaliser ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Dominique-Charles VALLA,

pour l'honneur que vous me faites d'être membre de ce jury de thèse. Je tiens à vous remercier pour vos grandes qualités pédagogiques, médicales et humaines auprès desquelles j'ai beaucoup appris et apprend encore.

Monsieur le Docteur Pierre-Emmanuel RAUTOU,

de m'avoir fait confiance en me proposant ce travail, de m'avoir fait l'honneur de le diriger et d'avoir été présent à chaque instant au cours de sa réalisation. Merci pour ta gentillesse, ton dynamisme, ta disponibilité et ta grande pédagogie. Je te témoigne ici ma sincère reconnaissance et toute mon amitié.

Je tiens à remercier,

Mes parents,

pour leur amour, leur soutien de chaque instant, leur compréhension et les valeurs qu'ils m'ont transmises.

Ma soeur, Sophie et mes frères, Thomas et Rémi,

pour leur immense affection, leur inébranlable soutien et nos beaux souvenirs tous les quatre. Je pense aussi à Nicolas, Marine et les poupettes!

Mon grand père et ma grand tante,

pour leur force, leur sagesse et leur affection.

Ma Juliette,

pour son amour, sa tendresse et son humour qui égaye mes jours.

Der, Co et Vara,

pour leur amitié indéfectible et tous nos souvenirs inénarrables depuis notre tendre enfance.

Tous les "ratons",

pour leur joie de vivre et leur présence de chaque jour (et de chaque nuit...) qui m'ont aidées à devenir un vrai "charlatan" ...

Sebounet,

qui me manque beaucoup.

Julien et Mathieu,

pour avoir vécu et partagé l'internat à mes côtés, pour votre éternelle bienveillance, vos conseils et votre aide. Merci les amis!

Adrien, Jean-Jean et Romain

pour leur fidèle amitié, et Adrien, pour ton aide précieuse dans la préparation de l'internat. au cours de nos multiples heures de travail dans les cafés parisiens.

Tous les médecins,

que j'ai croisé pendant mes études et qui m'ont transmis leur savoir, leur valeur et donné l'envie d'apprendre et de progresser.

Table des Matières

1. Introduction	6
1.1 Définition	6
1.2 Clinique.....	6
1.3 Diagnostic	8
1.3.1 Altération du P(A-a) O ₂	8
1.3.2 DVIP.....	10
1.3.3 Absence de pathologie pulmonaire intrinsèque sous jacente ou d'autres causes, en relation avec la maladie hépatique, expliquant l'hypoxémie	16
1.4 Prévalence et histoire naturelle.....	17
1.5 Traitement.....	20
1.5.1 L'oxygénothérapie	20
1.5.2 Transplantation hépatique	20
1.5.3 TIPS	22
1.5.4 Autres thérapies	22
1.6 Physiopathologie.....	23
1.6.1 Lésions anatomiques pulmonaires.....	23
1.6.2 Hémodynamiques	24
1.6.3 Anomalies des échanges gazeux.....	25
1.6.4 Pathogénie des anomalies vasculaires pulmonaires	28
2. Patients et Méthodes	35
2.1 Critères d'inclusion.....	35
2.2 Groupe témoin.....	35
2.3 Caractéristiques cliniques, biologiques et hémodynamiques avant la transplantation hépatique	36
2.4 Evaluations anatomopathologiques	36
2.5 Analyses statistiques.....	39
3. Résultats	43
3.1 Caractéristiques cliniques, biologiques et hémodynamiques	43
3.2 Histologie	47
4. Discussion	50
5. Conclusion.....	54
BIBLIOGRAPHIES	55

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

CBDL : Common bile duct ligation (ligature du canal biliaire principal)

CHC : Carcinome hépatocellulaire

DVIP : Dilatations vasculaires intrapulmonaires

ET-1 : Endothéline-1

HO : Hème oxygénase

HTPP : Hypertension porto-pulmonaire

MELD: Model for End-Stage Liver Disease

NO : Monoxyde d'azote

NOS : NO-synthase

NOSi : NO inductible

NOSe : NO endothéliale

P(A-a) O₂ : Gradient alvéolo-artériel en oxygène

PaCO₂ : Pression partielle artérielle en dioxyde de carbone

PaO₂ : Pression partielle artérielle en oxygène

SaO₂ : Saturation artérielle en oxygène

SpO₂ : Saturation pulsée en oxygène

SHP : Syndrome hépato-pulmonaire

TH : Transplantation hépatique

TIPS : Shunt intra-hépatique par voie transjugulaire

TNF α : Tumor necrosis factor alpha

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VEGF-A : Vascular Endothelial Growth Factor-A

99m Tc MAA scintigraphie : Scintigraphie de perfusion aux macroagrégats d'albumine marquée au Technetium 99

1. Introduction

1.1 Définition

Le syndrome hépato-pulmonaire (SHP) est défini par une triade associant une maladie hépatique, une anomalie des échanges gazeux avec défaut d'oxygénation (caractérisée par une augmentation du gradient alvéolo-artériel ($P(A-a) O_2$) et une hypoxémie inexpliquée par une maladie cardiovasculaire ou pulmonaire associée) et la présence de dilatations vasculaires intrapulmonaires au niveau des vaisseaux capillaires (DVIP) (1–4).

La relation entre maladie hépatique et atteinte pulmonaire a été décrite pour la première fois en 1884 par Flückiger qui a rapporté le cas d'une femme présentant une cyanose et un hippocratisme digital dans un contexte de cirrhose sans maladie cardio-respiratoire sous jacente (5). Le terme de syndrome hépato-pulmonaire n'a cependant été proposé qu'en 1977 par Kennedy and Kudson (6).

Le SHP est classiquement, et le plus souvent, rapporté chez des malades atteints de cirrhose compliquée d'hypertension portale qu'elle qu'en soit la cause (2–4,7). Il peut également survenir chez des malades atteints d'hypertension portale non cirrhotique (8) notamment dans le cas d'un syndrome de Budd Chiari (9), chez des malades atteints d'insuffisance hépatique aiguë ou d'hépatite chronique sans cirrhose (10–12) et aussi en cas d'hépatite hypoxique (13). Au total, bien que le SHP survienne typiquement en cas d'hypertension portale dans un contexte de cirrhose, toutes les causes d'hépatopathies aiguës ou chroniques semblent pouvoir conduire au développement d'un SHP.

1.2 Clinique

La survenue d'une dyspnée d'aggravation progressive est le symptôme prédominant. Cette dyspnée ne semble néanmoins concerner qu'environ 50 % des patients atteints de SHP tout stade confondu (14). Classiquement, on décrit un symptôme plus spécifique, la survenue d'une platypnée définie par une aggravation de la dyspnée en position verticale (15). Cette dyspnée se traduit gazométriquement par une orthodéoxie définie par une chute de la $PaO_2 \geq 5\%$ ou ≥ 4 mm Hg lors du passage de la position couchée à la position debout (16). Cette anomalie est attribuée à une augmentation du shunt pulmonaire en position verticale (16). En effet, en position

debout, le débit sanguin se répartit préférentiellement, par effet de la gravité, aux bases pulmonaires où les DVIP prédominent, créant ainsi un effet shunt aggravant l'hypoxémie (16). Bien que l'orthodéoxie soit considérée comme caractéristique du SHP, sa prévalence est de l'ordre de 25 % (16–18). Il a également été rapporté des désaturations nocturnes significatives dans une étude sur 10 malades atteints de SHP comparés à 10 contrôles, et ce même chez les malades dont l'hypoxémie diurne était légère à modérée (19).

A l'examen clinique, à l'exception des signes cliniques d'hépatopathie chronique et/ou d'hypertension portale, il n'existe pas de signes caractéristiques faisant évoquer le diagnostic de SHP. Néanmoins, la présence d'une cyanose, d'un hippocratisme digital, ou d'angiomes stellaires multiples, bien que non spécifique, est évocatrice (17,20). Dans un travail sur 15 malades atteints de SHP comparés à 112 malades sans SHP, la sensibilité de la présence d'angiomes stellaires, d'un hippocratisme digital et d'une cyanose pour le diagnostic de SHP était respectivement de 73 %, 47 % et 33 % et de 63 %, 98 %, 100 %, pour la spécificité (21). Cependant en 2003, dans une étude prospective contrôlée de plus grande ampleur réalisée par la même équipe, sur 72 malades atteints de SHP comparés à 146 témoins, la présence d'angiomes stellaires et d'une cyanose n'était pas retrouvée comme un élément significativement plus spécifique des patients atteints de SHP (14).

Bien que les études sur le SHP incluent généralement des malades atteints de cirrhose grave et candidats à une transplantation hépatique (TH), il n'y a, en fait, pas de corrélation entre la survenue et la sévérité du SHP d'une part et la sévérité de l'hépatopathie évaluée par le score de Child-Turcotte-Pugh ou le Model for End-stage Liver Disease (MELD) d'autre part (1,22–25).

Une étude prospective multicentrique américaine parue en 2008 sur 72 malades souffrant de SHP et 146 témoins en attente de TH, suggère que le SHP est plus fréquent chez les caucasiens que chez les afro-américains ou les américains d'origine hispanique et moins fréquent chez les fumeurs. Il n'y avait par contre, pas de différence significative concernant le sexe, l'âge, l'étiologie et la sévérité de la maladie hépatique (14).

1.3 Diagnostic

Le diagnostic de SHP est établi chez un patient atteint d'une maladie hépatique, devant l'association (a) d'une altération du P(A-a) O₂, associée ou non à une hypoxémie, (b) de DVIP, et (c) de l'absence de pathologie pulmonaire intrinsèque sous jacente ou d'autres causes en relation avec la maladie hépatique expliquant l'hypoxémie à elle seule.

1.3.1 Altération du P(A-a) O₂

L'altération des échanges gazeux est définie par un P(A-a) O₂ supérieur à 15 mm Hg chez les malades de moins de 65 ans et supérieur à 20 mm Hg chez les malades âgés de 65 ans ou plus et/ou une pression partielle en oxygène (PaO₂) inférieure à 80 mm Hg en air ambiant et au niveau de la mer. Le P(A-a) O₂ est calculé en air ambiant (FiO₂ 21%) et au niveau de la mer par la formule $[(P_{atm} - P_{H_2O}) \times 0.21 - PaCO_2 / 0.8] - PaO_2$ avec P_{atm} représentant la pression atmosphérique, P_{H₂O} la pression partielle alvéolaire en eau, les valeurs de PaO₂ et la pression partielle en dioxyde de carbone (PaCO₂) et un ratio standard d'échange respiratoire à 0,8 . Il mesure la différence de concentration en oxygène entre les alvéoles et les capillaires pulmonaires et permet une détection plus précoce des anomalies des échanges gazeux, avant même une diminution de la PaO₂, en prenant en compte la PaCO₂ (7,26).

Un grade de sévérité du SHP a été défini, par l'European Respiratory Society Task Force en 2004, selon le degré d'hypoxémie associé à l'élévation du P(A-a) O₂ comme léger (PaO₂ > 80 mm Hg), modéré (PaO₂ comprise entre 60-79 mm Hg), sévère (PaO₂ comprise entre 50-59 mm Hg), et très sévère (PaO₂ < 50 mm Hg) (17) (**Figure 1**).

Table 1 Grading of the severity of hepatopulmonary syndrome^[58]

Stage	PA-aO ₂ mmHg	PaO ₂ mmHg
Mild	≥ 15	≥ 80
Moderate	≥ 15	< 80 - ≥ 60
Severe	≥ 15	< 60 - ≥ 50
Very severe	≥ 15	< 50 (< 300 on 100% O ₂)

PA-aO₂: Alveolar-arterial oxygen tension difference; PaO₂: Arterial oxygen tension.

Figure 1 : Grade de sévérité du SHP selon la PaO₂. D'après *European Respiratory Society Task Force 2004* (17)

La réalisation de **gaz du sang artériel** permet de mesurer le P(A-a) O₂ ainsi que la pression partielle artérielle en oxygène (PaO₂) et en dioxyde de carbone (PACO₂) et, à ce titre, est un examen clé pour le diagnostic de SHP. La réalisation de gaz du sang en position couchée puis debout peut permettre de révéler une orthodéoxie, anomalie classiquement décrite dans le SHP, qui doit amener à une recherche de DVIP. Bien que les gaz du sang soient pratiqués en routine lors des bilans prétransplantations, la mesure de la saturation en oxygène par **oxymétrie de pouls** (SpO₂) s'avère un outil simple, sensible et économique pour le dépistage d'un SHP (27). En effet, dans une étude prospective sur 127 malades en attente de greffe hépatique, la mesure d'une SpO₂ inférieure à 96 % avait une sensibilité de 100 % et une spécificité de 88 % pour détecter les malades avec une PaO₂ inférieure à 60 mm Hg, ce qui aurait permis de limiter la réalisation de gaz du sang à seulement 14 % des malades (28). Aux regards de ces résultats, la réalisation d'une mesure de la SpO₂ chez tous malades suivi pour une hépatopathie chronique semble être un moyen intéressant de dépistage des hypoxémies sévères et donc des SHP dans cette population. La mesure répétée de la SpO₂ est également un bon outil pour suivre l'évolution de l'hypoxémie des malades atteints de SHP (29).

1.3.2 DVIP

L'échographie cardiaque de contraste ou échographie cardiaque aux micro-bulles est l'examen de référence et le plus utilisé pour détecter les DVIP (30–32). En effet, dans un essai comparant l'échographie cardiaque aux micro-bulles à la scintigraphie pulmonaire aux macroagréats d'albumine marquée au Technetium 99m (99mTc MAA scintigraphie) (33,34), chez des malades atteints de cirrhose, l'échographie était positive pour un shunt intrapulmonaire dans 38 % des cas pour seulement 7,5 % des cas pour la 99mTc MAA scintigraphie. L'échographie de contraste permettait le diagnostic de DVIP même en l'absence d'hypoxémie alors que la 99mTc MAA scintigraphie ne détectait que les formes sévères avec une hypoxémie (32). L'échographie cardiaque aux micro-bulles est réalisée en injectant par voie intraveineuse périphérique du sérum physiologique agité au cours d'une échographie cardiaque transthoracique classique, produisant ainsi des micro-bulles visibles en échographie. Ces dernières d'un diamètre supérieur à 10-15 micromètres sont, à l'état normal, visualisées après injection dans le cœur droit puis ne sont plus visibles ou n'apparaissent dans les cavités gauches qu'après 9 cycles cardiaques car « arrêtées » dans le lit capillaire pulmonaire (diamètre normal compris < 8 et $15\ \mu\text{m}$) (35,36). Leur apparition immédiate ou après une période inférieure à 3 cycles cardiaques dans les cavités cardiaques gauches évoque une communication droite-gauche intra cardiaque (typiquement un foramen ovale perméable) tandis que leur apparition retardée dans le cœur gauche après 3 à 6 cycles cardiaques est en faveur d'anomalies vasculaires intrapulmonaires permettant le passage des micro-bulles : dilatations vasculaires pulmonaires, shunts artério veineux (32) (**Figures 2**). Cette technique ne permet pas de quantifier le shunt. La réalisation d'une échographie cardiaque de contraste par voie transoesophagienne augmente significativement la sensibilité en détectant les micro-bulles émanant des veines pulmonaires mais n'est pas nécessaire en routine sauf en cas de suspicion clinique forte avec une échographie cardiaque de contraste transthoracique négative et/ou discordance entre la 99mTc MAA scintigraphie et l'échographie cardiaque de contraste transthoracique (37).

Il est important de noter que des DVIP peuvent être mises en évidence alors que les gaz du sang sont normaux. En effet, dans une étude prospective de Abrams et *al.* où une échographie cardiaque de contraste était réalisée systématiquement chez des

malades atteints de cirrhose, 38 % avaient des échographies positives pour un shunt intrapulmonaire et la majorité de ces malades (53 %) n'était pas hypoxémique (32). Ces éléments suggèrent l'existence de DVIP à un stade infra clinique, possiblement à une phase précoce de l'évolution de la maladie.

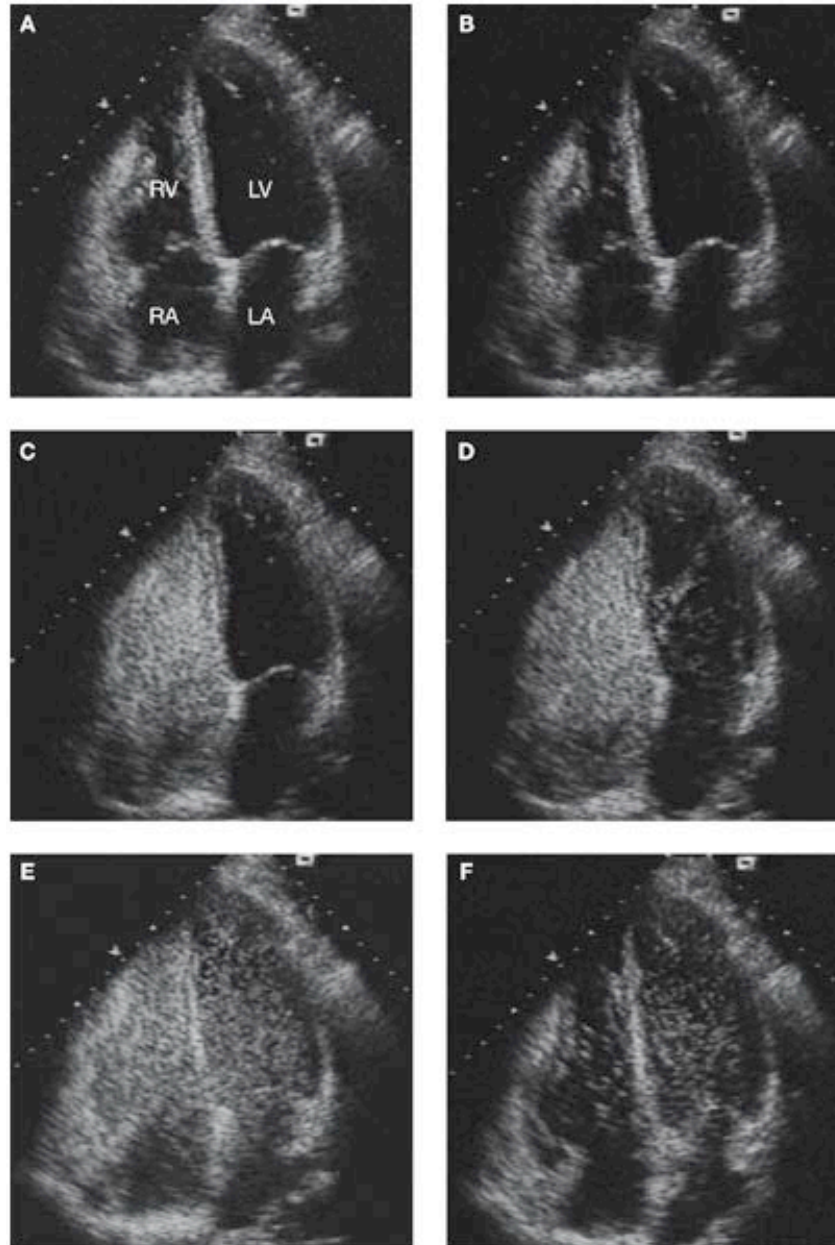


Figure 2 : Echographie de contraste transthoracique ou aux micro-bulles, vue apicale, positive
A : Avant injection de la solution saline agitée ; B : Après 1 cycle cardiaque, aucune micro-bulle visualisée ; C : 4 cycles cardiaques après injection, les micro-bulles sont visualisées dans les cavités droites ; D : 5 cycles cardiaques les micro-bulles apparaissent dans les cavités gauches E : Après 10 cycles cardiaques, les cavités gauches sont comblées par des micro-bulles ; F : Après 22 cycles cardiaques, les micro-bulles disparaissent progressivement. D'après Schiffer, *American Journal of Transplantation* 2006 (38)

Un autre élément indirect obtenu par l'échographie cardiaque transthoracique a été étudié comme marqueur de SHP : le volume de l'oreillette gauche. Une étude contrôlée comparant 41 malades atteints de cirrhose avec SHP à 108 malades atteints de cirrhose sans SHP, a montré un volume de l'oreillette gauche significativement augmenté dans le groupe SHP. Un volume de l'oreillette gauche supérieur ou égal à 50 ml en échographie transthoracique a une sensibilité de 86 % et une spécificité de 81 % pour le diagnostic d'un SHP (39).

La scintigraphie pulmonaire aux macroagrégats d'albumine marquée au Technetium 99m (99mTc MAA scintigraphie) consiste en l'injection intraveineuse de macroagrégats d'albumine marquée, d'un diamètre de 20-50 μm qui en situation non pathologique ne traversent pas les capillaires pulmonaires. En présence d'un shunt intrapulmonaire les particules passent dans la circulation systémique par les vaisseaux pulmonaires anormaux et apparaissent au niveau rénal, cérébral et splénique (**Figure 3**). Une mesure quantitative de la distribution pulmonaire et cérébrale permet de calculer la fraction cérébrale (Ratio pour un flux sanguin cérébral stable accepté de 13 % : $[\text{radioactivité cerveau}/0,13]/[\text{radioactivité cerveau}/0,13 + \text{poumon}]$) correspondant aux agrégats passés à travers le système pulmonaire et donc de quantifier le shunt (40). Une fraction supérieure à 6 % (correspondant à 2 écarts types au dessus du shunt moyen chez les témoins sans SHP) permet de retenir le diagnostic de shunt droite-gauche mais pas de différencier un shunt intracardiaque d'un shunt intrapulmonaire (32). La 99mTc MAA scintigraphie est moins sensible que l'échographie cardiaque de contraste, raison pour laquelle cette méthode n'est pas utilisée en routine pour la détection du SHP. Il existe cependant une bonne corrélation entre la fraction du shunt, la PaO_2 en air ambiant et le P(A-a) O_2 (23,40). Une 99mTc MAA scintigraphie négative n'exclut pas le diagnostic de SHP mais elle suggère, avec une bonne spécificité, chez un malade hypoxémique présentant des DVIP et une maladie pulmonaire intrinsèque associée, que la part des dilatations pulmonaires dans la survenue de l'hypoxémie est faible (23,32). Par ailleurs, la 99mTc MAA scintigraphie peut avoir une valeur pronostique en quantifiant le shunt. En effet, l'existence d'un shunt élevé ($\geq 20\%$) chez des malades présentant un SHP très sévère ($\text{PaO}_2 \leq 50\text{ mm Hg}$) est associée à un taux de mortalité plus élevé après TH (41).

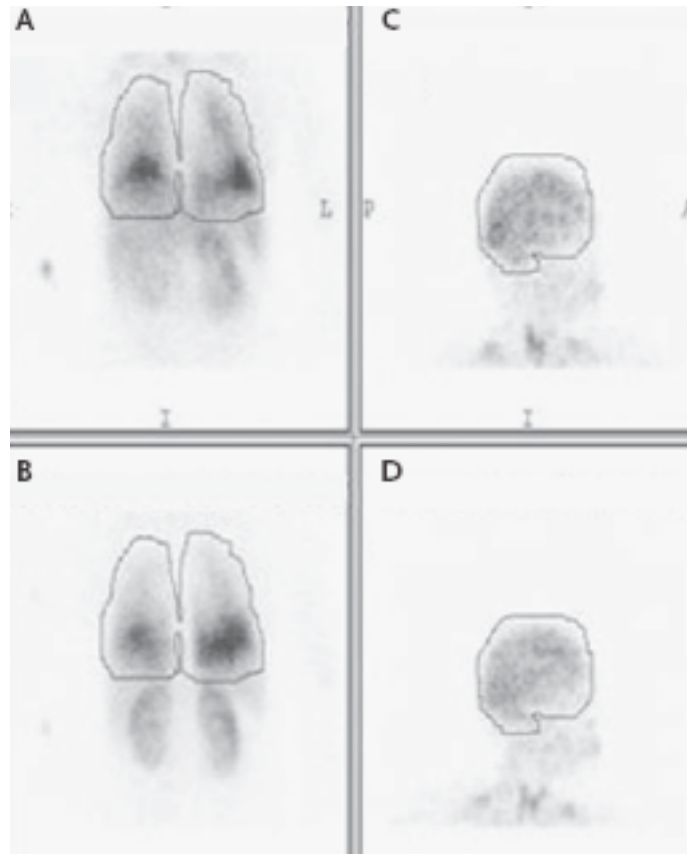


Figure 3 : Scintigraphie de perfusion aux macroagrégats d'albumine marquée au Technetium 99 positive pour un shunt intrapulmonaire. D'après Rodriguez-Roisin, *N Engl J Med* 2008 (42)

L'étude de **la fonction pulmonaire** n'a pas d'utilité dans le diagnostic de SHP. Bien que la diffusion en monoxyde de carbone (DLCO) soit souvent altérée dans le SHP (43), cette anomalie n'est pas spécifique (44). La persistance de ce défaut en post TH (45,46) malgré la normalisation de la PaO_2 et du $P(A-a) O_2$ est en faveur d'un remodelage persistant des anomalies vasculaires pulmonaires. Un épaississement des parois capillaires et des veinules pulmonaires a été suggéré pour expliquer cette altération de la diffusion du monoxyde de carbone (47).

L'angiographie pulmonaire n'est pas un outil diagnostique standard chez les malades qui ont une suspicion de SHP compte tenu de son caractère invasif et de sa sensibilité moindre vis à vis de l'échographie cardiaque de contraste. Elle permet, cependant, de définir deux types d'anomalies de la vascularisation pulmonaire : type (1) des anomalies vasculaires diffuses classées en minimales ou sévères (**Figure 4**) ; type (2)

des anomalies vasculaires focales à type de fistules artério-veineuses (48). Aujourd'hui, l'angiographie pulmonaire garde un intérêt uniquement chez des malades présentant une hypoxémie sévère répondant mal à une oxygénothérapie (définie par une $\text{PaO}_2 < 300 \text{ mm Hg}$ en $\text{FiO}_2 100\%$) (23), évoquant un important shunt droite-gauche, afin de rechercher une volumineuse fistule artério-veineuse accessible à un traitement par embolisation (49).

La réalisation d'un **scanner thoracique** avec injection de produit de contraste n'a pas non plus d'intérêt en routine dans le diagnostic de SHP bien qu'il puisse parfois mettre en évidence des vaisseaux pulmonaires périphériques dilatés (50,51) (**Figures 5-6**). Il permet par ailleurs de diagnostiquer une éventuelle pathologie pulmonaire intrinsèque, d'autant plus que dans 20 à 30% des cas, des comorbidités pouvant contribuer à l'hypoxémie sont associées au SHP (52).



Figure 4 : Angiographie pulmonaire droite montrant des vaisseaux pulmonaires dilatés et tortueux chez une patiente de 68 ans avec un SHP. D'après Lee et al., *Radiology*, 1999 (50)

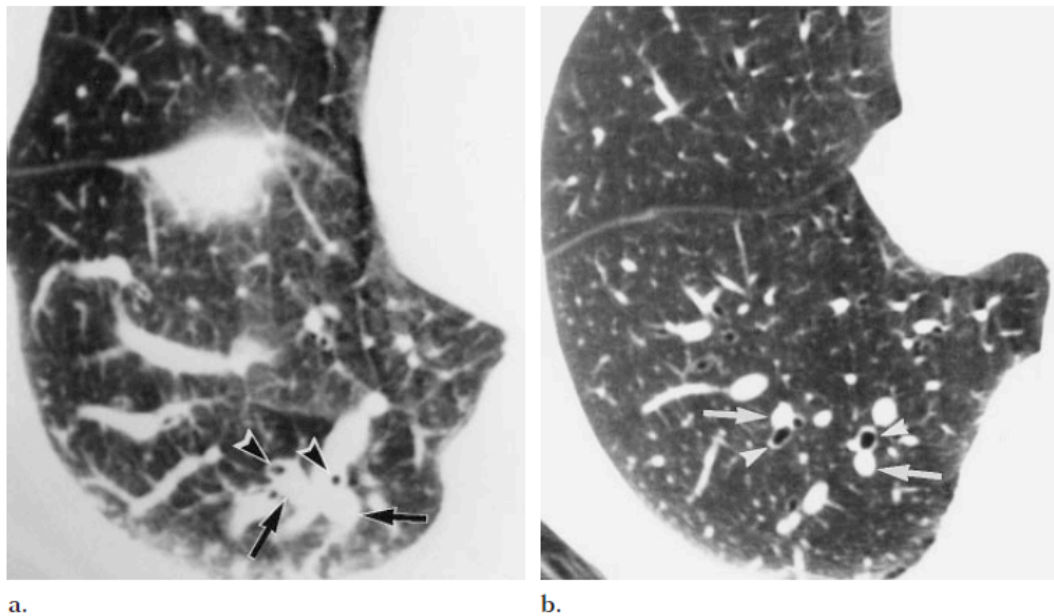


Figure 5 : Scanner thoracique coupes fines du lobe inférieur droit
(a) Malade de 68 ans atteinte de cirrhose avec SHP. Dilatations des artères (flèches) dont le diamètre est augmenté par rapport aux bronches adjacentes (pointes de flèche) ; (b) Malade de 64 ans atteint de cirrhose sans SHP. Vaisseaux péri-bronchiques de calibres normaux, de diamètre quasi équivalent à la bronche adjacente. D'après Lee et al., Radiology, 1999 (50)

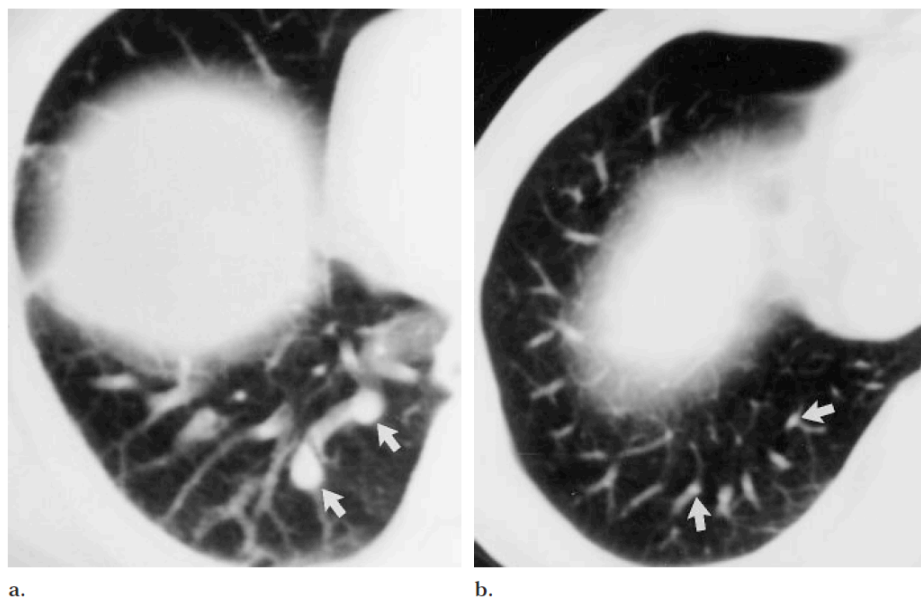


Figure 6 : Scanner thoracique coupes fines du lobe inférieur droit
(a) Malade de 64 ans atteinte de cirrhose avec SHP. Dilatations tortueuses de vaisseaux périphériques (flèches) (b) Témoin sain. Vaisseaux périphériques sains non dilatés au même niveau de coupe (flèches). D'après Lee et al., Radiology, 1999 (50)

Enfin, **la radiographie du thorax** peut être normale ou montrer des opacités nodulaires ou réticulonodulaires des deux bases secondaires aux DVIP diffuses mais n'a pas d'intérêt en pratique dans le diagnostic d'un SHP (53).

1.3.3 Absence de pathologie pulmonaire intrinsèque sous jacente ou d'autres causes, en relation avec la maladie hépatique, expliquant l'hypoxémie

Dans la littérature, entre 18 et 70 % des malades atteints de cirrhose en attente de TH se plaignent de dyspnée (21). Les causes sont variées et on retrouve en premier lieu les causes cardio-respiratoires sans lien avec l'hépatopathie sous jacente, puis les causes en relation avec la maladie hépatique : ascite abondante avec anomalie de la course diaphragmatique, hydrothorax droit ou gauche, pneumopathie d'inhalation favorisée par l'encéphalopathie hépatique et enfin atteintes vasculaires pulmonaires : le SHP et l'hypertension porto-pulmonaire (HTPP) (21). La démarche diagnostique doit donc s'attacher à dépister de manière appropriée les malades souffrant d'hypoxémie puis affirmer le diagnostic de SHP en éliminant des diagnostics différentiels.

Les deux autres complications pulmonaires de la cirrhose à rechercher sont donc l'hydrothorax et l'HTPP.

L'hydrothorax désigne un épanchement pleural abondant, le plus souvent supérieur à 500 ml, chez un malade atteint de cirrhose en l'absence de toute pathologie cardiaque ou pulmonaire. L'épanchement pleural est le plus souvent unilatéral (90 %), droit (70 %), dans un contexte d'ascite réfractaire (80 %), et composé d'un liquide pleural transsudatif (18). Le diagnostic est posé, en cas de maladie hépatique sous jacente connue, après une radiographie du thorax et une ponction pleurale pour analyse cytologique et biochimique.

L'hypertension portopulmonaire (HTPP) est définie par l'association d'une hypertension portale et d'une hypertension artérielle pulmonaire, se traduisant par :

- une élévation de la PAP moyenne (PAPm) au delà de 25 mm Hg au repos ou 30 mm Hg à l'exercice,
- une pression capillaire pulmonaire inférieure à 15 mm Hg,
- des résistances vasculaires pulmonaires supérieures à $240 \text{ dynes.s.cm}^{-5}$

L'examen de dépistage est une échographie cardiaque transthoracique et l'examen diagnostique de référence est un cathétérisme cardiaque droit. L'HTPP est classée selon

le degré de PAPm au repos, en forme légère ($25 < \text{PAPm} < 35 \text{ mm Hg}$), modérée ($34 < \text{PAPm} < 45 \text{ mm Hg}$) et sévère ($\text{PAPm} > 44 \text{ mm Hg}$) (18).

1.4 Prévalence et histoire naturelle

Le SHP est une complication fréquente des maladies hépatiques. Sa prévalence va de 5 % à 32 % chez l'adulte (1,31,32,55) et de 9 % à 20 % chez l'enfant (56–58) atteint de cirrhose. Chez les malades en attente de TH, cette prévalence semble élevée, allant de 16 % à 33 % (14,43,59–61) . La grande disparité de prévalence dans les études s'explique par la variabilité de critères utilisés pour le diagnostic de SHP et notamment les valeurs seuils utilisées pour définir l'hypoxémie. Le mode de détection peut également expliquer cette disparité. On observe, en effet, une prévalence plus élevée en cas de dépistage systématique par rapport à une recherche uniquement en présence de symptômes évocateurs et, en cas de dépistage systématique, la majorité des malades est asymptomatique (7). La prévalence des formes sévères (PaO_2 comprise entre 50-59 mm Hg) et très sévères ($\text{PaO}_2 < 50 \text{ mm Hg}$) semble être de l'ordre de 1 à 15 % (1,25,62).

Par ailleurs, des DVIP sont mises en évidence sur 46 à 60 % des échographies cardiaques de contraste réalisées chez des malades atteints de cirrhose en attente de TH (14,28,59) lorsqu'elles sont réalisées à titre systématique. L'absence régulière d'hypoxémie associée chez ces malades suggèrent que la présence de dilatations pulmonaires est très fréquente et ne suffit pas à altérer les échanges gazeux (32). Ces éléments sont en faveur d'une forme infra clinique du SHP correspondant possiblement à une forme précoce du SHP. Cependant, on ne connaît pas les éléments déclencheurs du passage des DVIP infra cliniques vers un SHP. En effet, dans l'étude de Kochar et al, s'intéressant à des mesures répétées de la SpO_2 , les malades présentant des DVIP sans hypoxémie, donc sans SHP, ne présentaient pas d'altération de leurs échanges gazeux au cours de leur évolution, remettant en question le continuum suspecté : absence de DVIP, DVIP sans hypoxémie, DVIP avec hypoxémie (29).

L'évolution du SHP est marquée par une aggravation progressive de l'hypoxémie (22,48) et est associée à une mortalité accrue par rapport aux malades sans SHP. Ainsi le taux de survie à 5 ans sans TH, étaient de 23 % chez les malades atteints d'un SHP,

contre 63 % chez les malades sans SHP après appariement sur l'âge, l'étiologie et la sévérité de la maladie hépatique (Child, MELD) (22). Les causes de mortalité étaient essentiellement secondaires à des complications de l'hépatopathie chronique sous-jacente et non à une détérioration de l'hypoxémie (**Figure 7**).

La résolution dans plus de 85 % des cas du SHP après TH (22,63) a conduit à considérer le SHP comme une indication de TH avec de bons résultats (17). Swanson *et al.*, ont rapporté un taux de survie à 5 ans de 76 % après TH (22). Il apparaît également dans la littérature que la mortalité post-transplantation était accrue chez les malades présentant une hypoxémie sévère avec une valeur seuil de $\text{PaO}_2 \leq 50$ mm Hg (38). Une $\text{PaO}_2 \leq 50$ mm Hg constituait dans l'étude d'Arguedas *et al.*, une valeur prédictive de mortalité post-transplantation avec une sensibilité de 86 %, une spécificité de 82 %, une valeur prédictive positive de 67 %, et une valeur prédictive négative de 93% (41). Dans l'étude de Swanson *et al.*, la valeur seuil de $\text{PaO}_2 \leq 50$ mm Hg était associée à une mortalité accrue en post-transplantation mais une valeur seuil de $\text{PaO}_2 \leq 60$ mm Hg était également mise en évidence comme un facteur de risque de mortalité post-transplantation (22) (**Figure 8**).

Par ailleurs, en plus de constituer un facteur pronostic défavorable sur la survie, le SHP est responsable d'une altération de la qualité de vie des malades, mise en évidence dans une étude contrôlée de Fallon *et al.*, sur 72 malades atteints de cirrhose avec SHP comparés à 146 malades atteints de cirrhose sans SHP. Une évaluation standardisée de mesure de la qualité de vie par le score SF 36 a été réalisée et montrait une altération significative de la qualité de vie en terme de santé générale, de santé psychologique et mentale et de capacités fonctionnelles chez les malades atteints de SHP en comparaison à ceux sans SHP (14).

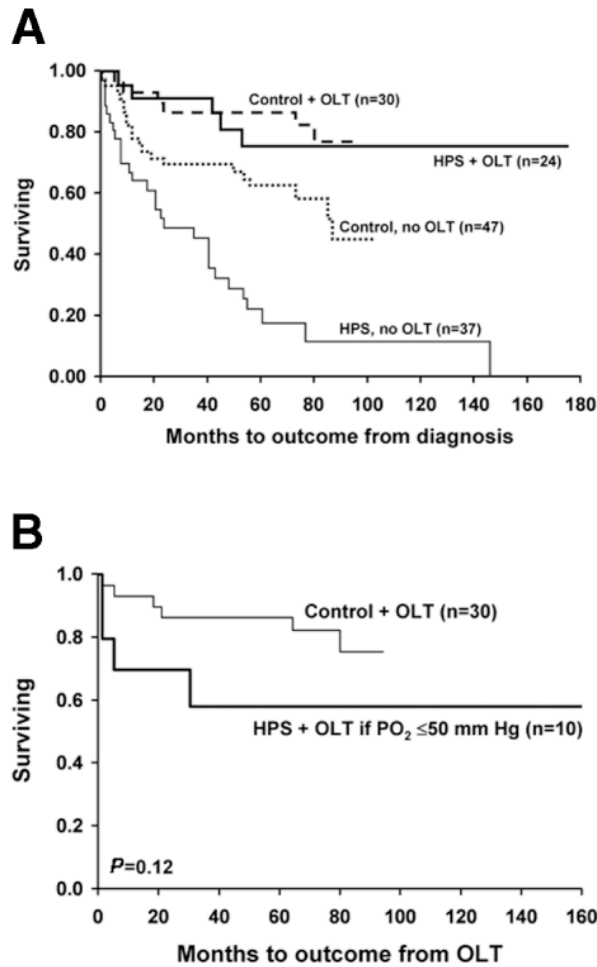


Figure 7 : (A) Courbe de survie de malades avec SHP et sans SHP avec ou sans TH ; (B) Courbe de survie de malades avec SHP sévère ($PaO_2 \leq 50$ mmHg) et sans SHP D'après Swanson et al., *Hepatology* 2005 (22)

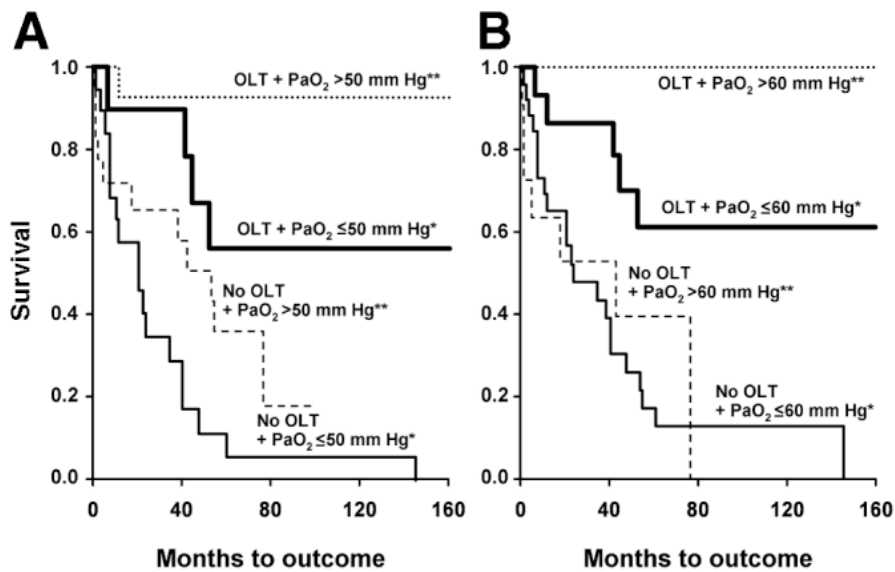


Figure 8 : (A) Courbe de survie de malades avec SHP transplantés ou non et avec $PaO_2 \leq 50$ mm Hg ou > 50 mm Hg, (B) Courbe de survie de malades avec SHP transplantés ou non et avec $PaO_2 \leq 60$ mm Hg ou > 60 mm Hg. D'après Swanson et al., *Hepatology* 2005 (22)

1.5 Traitement

1.5.1 L'oxygénothérapie

L'oxygénothérapie est le seul traitement recommandé afin de diminuer les symptômes associés à l'hypoxémie bien qu'elle ne semble pas améliorer la survie des malades. Seuls deux cas sont rapportés dans la littérature, d'amélioration de la fonction hépatique après oxygénothérapie au long cours (12 -18 mois) dans un contexte d'hypoxémie liée à un SHP. Le mécanisme retenu par les auteurs était qu'en corrigeant l'hypoxémie, l'oxygénothérapie permettait de prévenir les lésions hépatiques hypoxiques favorisant ainsi la régénération hépatique (64). Ces éléments n'ont pas été retrouvés dans d'autres travaux de plus grande ampleur et la très grande majorité des malades atteints de SHP ne présentent aucune amélioration de la fonction hépatique sous oxygénothérapie.

1.5.2 Transplantation hépatique

Actuellement, il n'existe pas de traitement spécifique du SHP et le seul traitement efficace est la TH. La résolution du SHP est observée dans plus de 85 % des cas après TH chez l'adulte comme l'enfant, dans un délai moyen de 4 à 6 mois (62). De rares cas de réapparition d'un SHP en post-transplantation ont été décrits, essentiellement en raison de la récurrence de la maladie hépatique initiale mais également secondaire à une sténose vasculaire anastomotique (65). La survie après TH chez les malades atteints de SHP est de l'ordre de 70 -80 % à 5 ans (22).

Il existe néanmoins une surmortalité en post TH chez les malades les plus hypoxémiques. En effet, les paramètres les plus péjoratifs sur la survie post-TH sont l'existence d'une $\text{PaO}_2 \leq 50 \text{ mm Hg}$ et d'un shunt isotopique $\geq 20 \%$ en prétransplantation. Ces deux éléments sont associés à une augmentation de la mortalité globale et du délai de résolution de l'hypoxémie (22,41).

La diminution du taux de survie chez les malades les plus hypoxémiques justifie l'attribution de points supplémentaires dans le score MELD aux Etats-Unis chez les malades avec une hypoxémie sévère (valeur seuil $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$) (66) mais également l'exclusion théorique des malades présentant une $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mm Hg}$ compte tenu du taux de mortalité rapporté jusqu'à 67 % et donc supérieur à la probabilité

moyenne de survie spontanée des malades de 2,5 ans (22). Néanmoins, certaines études ne retrouvent pas une augmentation si marquée du taux de mortalité chez les malades présentant un SHP sévère ($\text{PaO}_2 \leq 60$ mm Hg) et très sévère ($\text{PaO}_2 < 50$ mm Hg). Ainsi, une étude récente a reporté un taux de mortalité à 9 % en post-TH chez des malades présentant un SHP sévère lorsqu'on améliore la prise en charge post opératoire précoce (63). L'amélioration de la survie dans cette étude était notée alors que le taux de complications post-opératoires était similaire aux études précédentes. Plusieurs explications ont été données : (1) étude récente comparée aux autres travaux, les malades ont donc bénéficié des progrès médicaux et technologiques ; (2) prise en charge prétransplantation avec optimisation des atteintes pulmonaires associées, suivi rapproché de l'hypoxémie et adaptation de l'oxygénothérapie en fonction ; (3) prise en charge post-opératoire avec positionnement en Trendelenburg et utilisation du NO dans les hypoxémies réfractaires. Par ailleurs, des complications biliaires (cholangite ischémique, sténoses anastomotiques) et vasculaires (sténoses anastomotiques) ont été plus souvent rapportées chez les malades atteints de SHP (67). Bien qu'il n'y ait pas de relation établie entre la sévérité de l'hypoxémie prétransplantation et la survenue de ces complications, elles semblent favorisées par l'hypoxémie, raison pour laquelle les auteurs de cette étude conseillent de lutter au maximum contre l'hypoxie en maintenant une hémoglobine cible à 10 g/dL et une saturation artérielle en oxygène à 100 % en pértransplantation (63).

Plus récemment, une étude rétrospective parue en mai 2014 sur 973 patients, à partir des données de l'United Network for Organ Sharing aux Etats-Unis, a mis en évidence une surmortalité chez les malades qui présentaient une $\text{PaO}_2 < 44$ mm Hg comparés à ceux qui avaient une PaO_2 comprise entre 44 et 54 mm Hg. Les auteurs suggèrent donc de contre indiquer la TH en cas d'hypoxémie inférieure à 44 mm Hg (68).

Ce même travail a, d'autre part, mis en évidence que l'attribution de points d'exception au score de MELD pour les malades atteints de SHP conférait un avantage de survie vis-à-vis des malades ne bénéficiant pas de points d'exception pour un SHP (68). Une réévaluation du score MELD d'exception pour les SHP semble donc nécessaire selon ces auteurs (68,69). En France, les malades avec un SHP n'ont pas été identifiés comme relevant d'une catégorie prioritaire prédéfinie. Si le score MELD n'octroie pas suffisamment de points pour accéder à la greffe dans le temps imparti par la gravité de leur maladie, il est nécessaire de recourir à la « composante experts », accordée après

avis du collège d'experts, qui attribue des points supplémentaires à un malade, soit immédiatement, soit progressivement.

1.5.3 TIPS

L'utilisation d'un shunt porto-systémique par voie transjugulaire (TIPS) a été proposée compte tenu de son effet sur l'hypertension portale bien que le mécanisme par lequel le TIPS pourrait améliorer le SHP reste indéterminé. Depuis les années 90, 12 cas de SHP traités par TIPS ont été rapportés avec un suivi moyen de 9 mois (70). Parmi ces malades, dix avaient un SHP au moins sévère. Sept malades ont réellement bénéficié d'une amélioration du SHP par cette thérapeutique (71-77). Deux malades n'ont eu qu'une amélioration transitoire (78,79) et trois malades aucune amélioration (79,80). En l'absence d'études de plus grande ampleur et contrôlées, les données actuelles ne permettent pas de statuer de manière définitive sur la place du TIPS dans la prise en charge du SHP (70,77,79).

1.5.4 Autres thérapies

Plusieurs essais thérapeutiques contrôlés ont été menés pour tester de nouvelles thérapies en s'appuyant sur les données physiopathologiques mais les résultats n'ont pas été probants à ce jour. Ainsi, l'inhibition du monoxyde de carbone par nébulisation d'inhibiteur de la NO synthase (N(G)-nitro-L-arginine methyl ester) a été inefficace sur les échanges gazeux malgré une réduction du débit cardiaque et une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires (81,82); l'inhibition du tumor necrosis factor alpha (TNF α) par l'utilisation de pentoxyfilline n'a pas permis une amélioration de la PaO₂ et a été mal tolérée (83,84); la décontamination intestinale par Norfloxacin s'est avérée inefficace malgré des résultats encourageants sur des modèles animaux de SHP (85). Les bêtabloquants (86), l'almitrine (87), l'indométhacine (88) et les analogues de la somatostatine (48) ont également été testés sans amélioration objective mesurable.

Trois thérapies ont été testées avec succès mais dans des essais ni contrôlés-ni randomisés : (a) Des injections de bleu de méthylène qui inhibe le monoxyde de d'azote, (NO) ont été essayées avec succès chez 8 malades et sans effet indésirable grave (89-

91) ; (b) Un traitement par aspirine au long cours a amélioré le SHP chez deux enfants avec normalisation de la PaO₂ et de l'échographie de contraste à 2 ans, possiblement par une inhibition de médiateurs pro-inflammatoires (92) ; (c) Un traitement par Mycophénolate mofetil, donné en traitement d'un syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité (ALPS), a montré son efficacité dans le traitement d'un SHP associé, dans le cadre d'une hypertension portale non cirrhotique. Le mécanisme d'action du Mycophénolate mofetil reste peu clair mais ses rôles anti-angiogénique et inhibiteur du NO ont été proposés comme explication à son efficacité dans le SHP (93).

Enfin, un traitement a été testé dans plusieurs travaux, dont un essai contrôlé randomisé et a montré des effets bénéfiques : l'ail. Un traitement par 1 à 3 g/j d'ail en poudre pendant 6 mois dans une étude pilote sur 15 malades a permis une amélioration de la PaO₂ chez 40 % des malades sans que le mécanisme ne soit connu (94). Un essai contrôlé randomisé paru en 2010 sur 41 SHP suivi entre 9 et 18 mois, a montré une amélioration significative de l'hypoxémie et du gradient alvéolo-artériel comparé à un traitement placebo. Il existait également une réduction de la mortalité dans le groupe recevant de l'ail mais non significative. Le mécanisme d'action reste inconnu mais l'hypothèse d'une altération de la synthèse de NO a été avancée (non mesurée dans cet essai) (95).

L'absence de données solides sur ces traitements ne permet cependant pas de les recommander et des essais contrôlés randomisés de plus grande ampleur sont nécessaires pour obtenir des résultats objectivement bénéfiques dans la prise en charge du SHP.

1.6 Physiopathologie

1.6.1 Lésions anatomiques pulmonaires

La physiopathologie du SHP est mal connue et notamment la pathogénie des anomalies vasculaires pulmonaires. D'un point de vue anatomique, les lésions vasculaires pulmonaires ont été bien décrites dès 1966. Berthelot et *al.*, ont décrit, sur une série autopsique de malades atteints de cirrhose et hypoxémiques à des degrés variables, sans autre explication cardio-respiratoire à cette hypoxémie, l'existence de vasodilatations artérielles pré-capillaires et capillaires (de 15 à 500 µm de diamètre), de

vrais shunts artério-veineux pulmonaires et de dilatations vasculaires pleurales (« angiomes stellaires » pleuraux), mis en évidence par injection de gélatine opaque dans l'arbre vasculaire pulmonaire. Ces anomalies vasculaires contrastaient avec une architecture pulmonaire normale par ailleurs (96). Plusieurs types de shunts ont été décrits chez le malade atteint de cirrhose : porto-pulmonaires, pleuro-pulmonaires et intrapulmonaires mais seuls ces derniers semblent avoir un rôle significatif dans la survenue de l'hypoxémie du SHP (97–99).

Outre ces DVIP, il a été mis en évidence sur des analyses autopsiques (96) mais également, beaucoup plus récemment, sur des modèles animaux de SHP, une multiplication des capillaires pulmonaires traduisant une angiogénèse pulmonaire (100,101), prédominante aux bases pulmonaires et dans les territoires sous pleuraux (96). L'angiographie pulmonaire a permis de classer ces anomalies vasculaires en deux types : (1) des dilatations artériolaires distales diffuses ; (2) des anastomoses artério-veineuses localisées, de gros calibres (48). La constatation de malformations vasculaires artério-veineuses macroscopiques en angiographie ou au scanner est rare chez ces malades à l'inverse des DVIP qui sont constantes au cours du SHP et mises en évidence par échographie cardiaque de contraste ou scintigraphie pulmonaire de perfusion aux macroagrégats d'albumine marquée au Technetium 99 (32). Il est important de noter que les lésions vasculaires notamment les DVIP semblent prédominer aux bases pulmonaires (53).

Un épaississement des parois des petites veines et des capillaires pulmonaires a également été décrit sur une analyse histologique post-mortem (47).

1.6.2 Hémodynamiques

Les données hémodynamiques caractéristiques du SHP ont été peu étudiées. Il semble néanmoins que le SHP soit caractérisé par une augmentation du débit cardiaque, une diminution des résistances vasculaires pulmonaires (RVP), des résistances vasculaires systémiques (RVS) et de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) significativement plus importantes que celles observées chez les malades atteints de maladie hépatique chronique sans SHP (24,102). Ces modifications hémodynamiques ont été expliquées par la présence des DVIP.

Cependant, bien que cela soit difficile à concevoir, la coexistence de SHP et d'HTPP, caractérisée par une PAPm > 25 mm Hg au repos ou > 30 mm Hg à l'effort et des résistances vasculaires pulmonaires augmentées, a été décrite une dizaine de fois dans la littérature chez un même patient, soit séquentiellement (7 cas de SHP développant une HTPP secondaire et 2 cas d'HTPP développant un SHP secondaire) (52,103), soit concomitamment (2 cas) (104,105). A ce jour, seules des hypothèses non vérifiées ont été avancées pour expliquer cette association : (1) un remodelage des artères pulmonaires secondaires à l'augmentation du débit cardiaque, (2) un excès initial de facteurs vasodilatateurs ou vasoconstricteurs, contre balancés excessivement dans un second temps, soit spontanément, soit après TH (54).

1.6.3 Anomalies des échanges gazeux

Ces modifications vasculaires pulmonaires associées au SHP conduisent à une hypoxémie par plusieurs mécanismes (17) :

(a) Des altérations du rapport ventilation-perfusion sont décrites chez les patients atteints de cirrhose en général (98), secondaires au syndrome hyperkinétique de la cirrhose. Il existe donc des territoires à ventilation conservée mais à perfusion augmentée. En cas de SHP, il existe une majoration de ce phénomène, les DVIP augmentant la perfusion alors que la ventilation reste inchangée. Cette inadaptation des débits sanguins à la ventilation régionale serait favorisée chez environ 30 % des malades atteints de cirrhose par l'absence ou l'altération de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique (20).

L'hétérogénéité des rapports ventilation-perfusion secondaire à l'inadaptation des débits sanguins à la ventilation régionale explique en partie l'hypoxémie. Cependant, ces variations du rapport ventilation-perfusion sont habituellement responsables d'hypoxémies modérées notamment grâce à l'effet protecteur de facteurs extrapulmonaires comme l'augmentation du débit cardiaque et de la ventilation/minute. Les hypoxémies profondes observées parfois lors du SHP répondent aussi à d'autres mécanismes physiopathologiques et en particulier la présence de shunts intra-pulmonaires (42).

(b) Les shunts artério-veineux intrapulmonaires jouent un rôle dans l'hypoxémie du SHP en court-circuitant les alvéoles et sont donc responsables d'un défaut d'oxygénation d'une partie du flux sanguin pulmonaire (17,106). Parmi les différents shunts décrits chez les malades atteints de SHP, seuls les shunts artério-veineux intra pulmonaires ont un rôle significatif dans la survenue de l'hypoxémie. En effet, les shunts porto-pulmonaires, conséquence mécanique de l'hypertension portale, sont rares (inférieurs à 1 %) et ces shunts n'entraînent pas d'hypoxémie sévère car le sang issu du secteur portal a un contenu en oxygène plus élevé que celui du sang veineux mêlé et le débit de ces shunts est faible (environ 15 % du débit cardiaque) (99,107). De manière similaire, les shunts pleuro-pulmonaires, ne sont pas responsables d'hypoxémie significative (96,99).

La technique d'élimination des gaz inertes permet d'estimer la contribution du shunt dans l'hypoxémie et la part qui en résulte est habituellement plus sévère que celle due à l'altération des rapports ventilation-perfusion (88).

(c) Les DVIP altèrent également la diffusion de l'oxygène selon le concept de « diffusion – perfusion » décrit par Krowka et *al.* (97), par augmentation de la distance à parcourir par l'oxygène depuis l'alvéole jusqu'aux hématies. En effet, le gradient de pression alvéolo-artériel n'est pas suffisant pour permettre la diffusion de l'oxygène jusqu'au centre du capillaire et ne permet donc pas d'oxygéner correctement le sang veineux. Par ailleurs, le syndrome hyperkinétique du malade atteint de cirrhose et d'autant plus de celui atteint de SHP, accentue cet effet en diminuant le temps de contact capillaire entre les hématies et les alvéoles (43) (**Figures 9-10**).

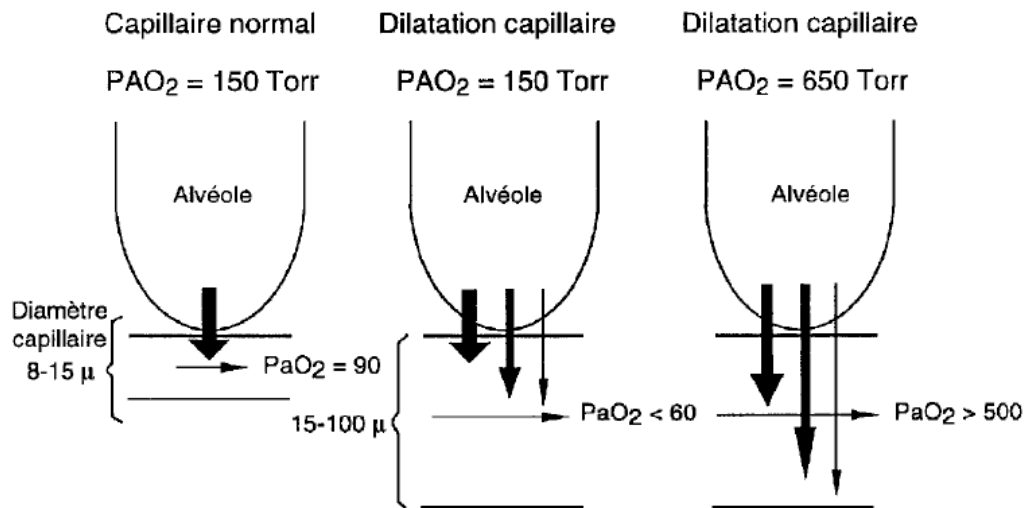


Figure 9 : Concept de défaut de « diffusion-perfusion » dans le SHP. Les flèches représentent le gradient alvéolo-artériel. D'après Krowka M., *Mayo Clinic Proceeding* 1985 (97)

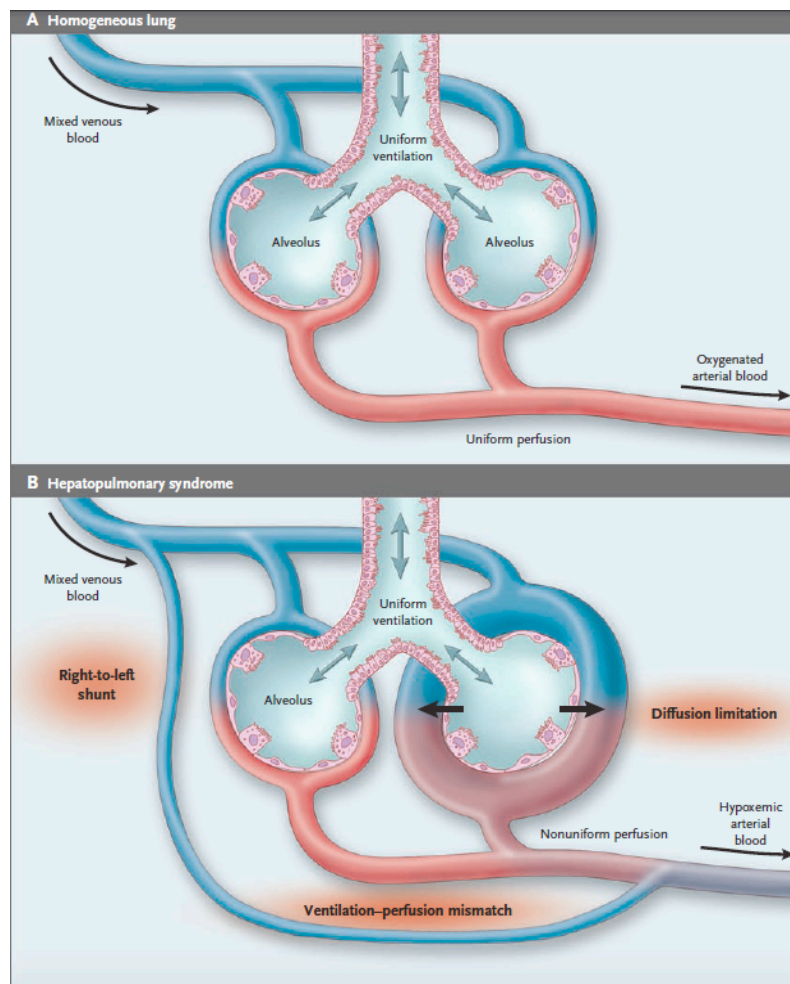


Figure 10 : Mécanismes de l'hypoxémie artérielle dans le SHP. D'après Rodriguez -Roisin R., Krowka M., *N Engl J Med* 2008 (42)

1.6.4 Pathogénie des anomalies vasculaires pulmonaires

Les mécanismes conduisant au développement de ces anomalies pulmonaires sont mal compris. Trois éléments clés sont à prendre en compte : (1) le SHP se développe, dans la très grande majorité des cas, dans un contexte de cirrhose avec insuffisance hépatocellulaire et hypertension portale, mais peut aussi apparaître dans un contexte d'hypertension portale non cirrhotique ou d'hépatite chronique sans hypertension portale indiquant ainsi que ni l'insuffisance hépatocellulaire, ni l'hypertension portale ne sont strictement nécessaires. (2) L'amélioration quasi constante de l'hypoxémie après TH suggère un rôle central de la maladie hépatique dans le développement de ce syndrome. La réversibilité des DVIP traduit leur caractère fonctionnel et le retard, dans certains cas, au retour à la normal des échanges gazeux en post TH reflète peut-être *a contrario* l'existence de vraies lésions anatomiques (shunt, néoangiogénèse) associées aux lésions fonctionnelles. (3) La survenue de tableaux similaires à un SHP dans un contexte de malformations cardiovasculaires chez l'enfant. En effet, plusieurs cas ont été décrits de malformations artério-veineuses pulmonaires responsables d'hypoxémie survenant dans un contexte de malformations vasculaires où le sang portal rejoint la veine cave inférieure sans passer par le foie (malformation d'Abernethy de type 1) (108) ou de dérivation cavo-pulmonaire chirurgicale pour syndrome de polysplénie avec interruption de la veine cave inférieure résultant en une exclusion du sang issu des veines sus hépatiques de la circulation pulmonaire. La caractéristique anatomique commune à ces cas était l'exclusion du flux veineux hépatique de la circulation pulmonaire suggérant que des facteurs produits ou modifiés par le foie sont essentiels pour réguler le tonus vasculaire des vaisseaux de la circulation pulmonaire et donc que le sang issu des intestins doit « traverser » le foie pour prévenir le développement d'un SHP (109). Ces anomalies suggèrent également que l'existence de volumineux shunt porto-caves développés au cours de la cirrhose pourrait être responsable du développement de SHP en « court-circuitant » le foie.

Les médiateurs responsables des modifications vasculaires pulmonaires du SHP sont donc probablement liés à un excès de synthèse hépatique ou à une synthèse intestinale associée à un défaut de clairance hépatique.

Vasodilatation pulmonaire

Les données physiopathologiques actuellement disponibles sont essentiellement issues de modèles murins de cirrhose biliaire secondaire par ligature du canal biliaire principal (CBDL). Ces animaux développent un SHP en 4 à 5 semaines après la chirurgie (110). A partir de ce modèle et de quelques études sur des malades atteints de SHP dans un contexte de cirrhose, différents médiateurs semblant interagir dans la vasodilatation des capillaires pulmonaires ont été mis en évidence : le monoxyde d'azote (NO), l'endothéline 1 (ET-1), le tumor necrosis factor alpha (TNF α) et le monoxyde de carbone (CO).

Monoxyde d'azote

Le NO joue un rôle pathologique dans la survenue des vasodilatations systémiques et splanchniques chez les malades atteints de cirrhose. Le NO est synthétisé à partir de la L-arginine par action de la NO synthase (NOS) qui existe sous 3 formes : NOS inductible (NOSi), NOS endothéliale (NOSe) et NOS neuronale. Lorsque le NO est libéré par les cellules endothéliales, il entraîne une vasodilatation en diffusant dans les muscles lisses vasculaires où il active la voie de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) qui mène à l'activation de la phosphatase de la chaîne légère de la myosine et à la vasodilatation.

Il existe de nombreuses données suggérant un rôle du NO dans la survenue de vasodilatations pulmonaires dans le SHP.

Dans les modèles murins de CBDL, NOSi et NOSe sont surexprimées dans les microvaisseaux pulmonaires et l'inhibition de la NOS par la NG-nitro-L-arginine améliore les échanges gazeux chez ces animaux (111,112). Ces modifications du métabolisme du NO ne sont pas retrouvées dans des modèles murins de ligatures de la veine portale qui ne développent pas de DVIP (113). Des taux élevés de NO expirés ont été observés dans un contexte de SHP comparés à des témoins atteints de cirrhose sans SHP et ces taux étaient corrélés aux altérations du P(A-a) O₂ et se corrigeaient après TH (114). Cependant, l'inhibition du NO par la NG-nitro-L-arginine chez des malades atteints de SHP n'a pas amélioré significativement les échanges gazeux bien que les rapports ventilation-perfusion aient été améliorés, suggérant un rôle prépondérant du

remodelage vasculaire pulmonaire dans la physiopathologie de l'hypoxémie du SHP par rapport à celui de la vasodilatation médiée par le NO (82).

Endothéline 1

L'ET-1 est un peptide sécrété par l'endothélium vasculaire ayant un effet vasoconstricteur s'il se lie à ses récepteurs ET_A et ET_B présents sur les muscles lisses vasculaires et un effet vasodilatateur s'il se lie à son récepteur ET_B (R-ET_B) présent sur les cellules endothéliales, par le biais de l'activation de NOSe et de la production de NO (115,116). L'augmentation d'expression d'ET-1 et de son récepteur ET_B a été mise en évidence spécifiquement dans des SHP expérimentaux (117) et chez l'homme (118). L'expression du récepteur ET_B est augmentée spécifiquement dans les vaisseaux pulmonaires et non dans la circulation systémique dans des modèles murins de cirrhose et d'hypertension portale (119). Plusieurs travaux sur des modèles murins CBDL, ont montré que l'augmentation importante de production d'ET-1 était d'origine cholangiocytaire (120,121). Dans un essai, sur 6 malades atteints de cirrhose sévère comparés à 6 témoins sains, Vaughan et *al.*, ont montré que l'injection intra-artérielle d'ET-1 entraînait une vasoconstriction chez les témoins sains et une vasodilatation chez les malades atteints de cirrhose, et que cette anomalie se corrigeait après TH (122). Cette réponse pathologique à l'ET-1 n'était pas secondaire à une diminution d'expression ou de fonctionnement du récepteur ET_A puisque l'injection d'un antagoniste du récepteur ET_A montrait un même effet chez les patients atteints de cirrhose et chez les sujets sains, à savoir une vasodilatation (122). Par contre, dans d'autres travaux sur des modèles CBDL l'utilisation d'antagonistes du récepteur ET_B ou l'inhibition de l'expression du récepteur ET_B ont mis en évidence une amélioration du SHP (116,119). Il n'a pas été mené, à ce jour, d'essai avec des antagonistes du récepteur ET_B chez l'Homme.

Tumor necrosis factor alpha

La survenue d'endotoxémie est fréquente chez les malades atteints de cirrhose (30 % en cas de cirrhose Child C) (123). Elles surviennent par translocation digestive secondaire à un défaut de clairance des endotoxines lié à la dysfonction hépatique (123). Ces endotoxémies conduisent à une activation et un recrutement de macrophages dans

le réseau vasculaire pulmonaire qui, en produisant des cytokines pro-inflammatoires notamment le TNF α , activent NOSi et entraînent une vasodilatation médiée par le NO (111). L'expression de NOSi est augmentée dans les macrophages intravasculaires pulmonaires des rats ayant développé un SHP (111,112) et cette anomalie n'est pas retrouvée dans des modèles murins de cirrhose sans SHP (par administration de tetrachloride de carbone) (111). Il a également été mis en évidence une augmentation de la phagocytose pulmonaire et de la sensibilité aux endotoxémies dans des modèles murins de SHP (124).

Le TNF α semble jouer un rôle essentiel dans la physiopathologie du SHP car l'administration (1) d'anticorps monoclonal anti-TNF α induit une diminution du shunt intrapulmonaire et une amélioration de l'oxygénation chez le rat CBDL (125) ; (2) de pentoxyfilline, qui inhibe le TNF α de manière non spécifique, permet de prévenir le développement de SHP chez les rats CBDL (126). L'endotoxémie semble également jouer un rôle central dans le développement du SHP en stimulant la production de TNF α . En effet, la décontamination digestive par Norfloxacine normalise l'expression de la NOSi et améliore le SHP dans des modèles expérimentaux (127).

Monoxyde de carbone

Le CO est un vasodilatateur agissant par une voie similaire à celle du NO, en stimulant la production de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) dans les cellules musculaires lisses vasculaires. Le CO est essentiellement produit par la dégradation de l'hème par l'hème oxygénase (HO) qui existe sous 2 isoformes : l'HO inducible (HO-1) induite en réponse à divers stress et l'HO constitutive (HO-2) exprimée dans les conditions normales d'homéostasie.

Plusieurs travaux sont en faveur d'un rôle du CO dans les vasodilatations pulmonaires du SHP. Premièrement, le taux de CO artériel est augmenté chez les malades atteints de SHP comparés à des témoins atteints de cirrhose sans SHP (128). Deuxièmement, l'expression de l'HO inducible est augmentée dans les cellules endothéliales et les macrophages intravasculaires pulmonaires chez les rats CBDL (129). Enfin, l'inhibition de l'HO par la tin-protoporphyrine IX améliore les échanges gazeux et diminue la vasodilatation intrapulmonaire dans ce modèle expérimental de SHP (130).

Angiogenèse

L'angiogenèse intrapulmonaire contribuant à l'hypoxémie dans le SHP (45,46,96) est reproduite dans des modèles expérimentaux de SHP (100,131). Plusieurs travaux ont montré que cette angiogenèse est secondaire à une accumulation anormale de monocytes et de macrophages activés intrapulmonaires responsable d'une activation de voies de signalisation du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) avec augmentation de la production de facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A (VEGF-A). Ce recrutement pulmonaire de cellules inflammatoires serait secondaire à la survenue d'endotoxémie par translocation digestive favorisée par la dysfonction hépatique (101,125). Thenappan et *al.* ont mis en évidence une accumulation de macrophages CD68+ dans les poumons des rats CBDL mais également sur une série autopsique de 10 malades décédés de cirrhose comparés à 10 témoins décédés d'autres causes et sans cirrhose, ni pathologie pulmonaire. Ils ont également montré que la déplétion de ces macrophages (induction d'apoptose par injection de chlorure de gadolinium ou de clodronate liposomal) prévenait et corrigeait les anomalies hémodynamiques et histologiques pulmonaires du SHP chez les rats CBDL (132).

Zhang et *al.*, ont étudié les médiateurs intervenant dans le recrutement des macrophages au niveau pulmonaire. Dans un travail récent, ils suggèrent que l'activation des monocytes intrapulmonaires et la production de VEGF-A sont médiés par la chemokine fractalkine/CX3CL1 et son récepteur fractalkine récepteur/CX3CR1 dont le taux circulant (CX3CL1) et l'expression pulmonaire (CX3CL1/CX3CR1) sont augmentés dans les modèles CBDL de SHP. Dans le même travail, l'inhibition du récepteur de la fractalkine CX3CR1 diminuait l'accumulation des monocytes dans les capillaires pulmonaires, diminuait l'angiogenèse et améliorait le SHP (133). La même équipe a montré que l'administration d'ET-1 entraînait une augmentation de l'ARN messager de CX3CL1/CX3CR1 et de son expression protéique, suggérant un lien potentiel entre ET-1 et CX3CL1 dans l'accumulation de monocytes intrapulmonaires et ainsi que l'induction d'une angiogenèse dans les modèles expérimentaux de SHP (134).

Le VEGF-A en se liant à son récepteur VEGFR-2 activent plusieurs voies de signalisation : la phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) et la phosphoinositide 3-kinase/NOS (PI3K/NOS) favorisant la survie des cellules endothéliales et la production de NO, et la voie phospholipase C gamma/mitogen-

activated protein kinase/prostaglandin favorisant la prolifération des cellules endothéliales (135,136). Des travaux récents sur des rats CBDL ont montré une activation des voies PI3K/Akt et PI3K/NOS ϵ et une production de VEGF-A dans les monocytes intravasculaires pulmonaires (101). Dans ce même travail, l'administration de pentoxyfilline, en inhibant le TNF α , entraînait une diminution de la production de VEGF-A, de l'activation des voies PI3K/Akt et PI3K/NOS ϵ , de l'accumulation de monocytes intrapulmonaires et de l'angiogenèse, ce qui résultait en une amélioration du SHP (101). Chang et *al.*, ont également montré sur des modèles murins de SHP que l'administration de Sorafenib, qui comporte une activité anti-VEGF, entraînait une réduction de la sévérité du SHP bien que l'expression de NOS ϵ , NOS ι et du VEGFR ne soit pas diminuée et qu'il n'y ait pas de modification histologique constatée (137). Dans un autre travail paru en 2014, l'administration de Sorafenib à des rats CBDL inhibait la voie de signalisation du VEGF-A, ainsi que l'angiogenèse *in vivo* et *in vitro*, et entraînait une amélioration des échanges gazeux et du shunt intrapulmonaire (121).

D'autres médiateurs influençant l'angiogenèse pulmonaire ont été récemment étudiés dans des modèles expérimentaux de SHP. Il a été mis en évidence que la chirurgie CBDL chez le rat entraînait une apoptose pulmonaire via l'activation de la caspase 3, qui est une protéase jouant un rôle central dans le déclenchement de l'apoptose cellulaire. L'inhibition de la caspase 3 entraîne une diminution des lésions pulmonaires et prévient l'angiogenèse et la survenue du SHP chez les rats CBDL (138). Ces éléments sont en faveur d'une atteinte lésionnelle pulmonaire première dans la physiopathologie du SHP avec une activation secondaire de l'angiogenèse par des mécanismes de réparations physiologiques. Une étude parue en 2014, a mis en évidence le rôle de la protéine Glucose-regulated-protein 78 (GRP78) dans le remodelage vasculaire pulmonaire dans le développement expérimental du SHP. Une augmentation de l'expression de GRP78, de VEGF et une diminution des protéines anti apoptotiques (Bcl-2, NF- κ B) ont été montrées suggérant un rôle angiogénique et inhibiteur de l'apoptose de GRP78 dans les poumons des rats atteints de SHP (139).`

Enfin, dans une étude contrôlée sur 30 patients atteints de SHP comparés à 30 patients atteints de cirrhose sans SHP, la molécule d'adhésion intercellulaire 3 (ICAM 3) et la molécule d'adhésion vasculaire 1 (VCAM 1) étaient significativement augmentées

chez les malades atteints de SHP. Ces molécules ont été montrées comme des biomarqueurs intéressants dans le diagnostic de SHP avec, en combinant ces 2 marqueurs, une aire sous la courbe à 0,99 et une valeur prédictive négative à 100%. Il est néanmoins nécessaire d'étudier ces marqueurs avec des effectifs plus importants et d'étudier leur rôle dans la physiopathologie du SHP (140).

1.7 Objectif de l'étude

S'il est bien établi que le SHP est dû à la libération de facteurs pro-angiogéniques et vasodilatateurs, l'origine tissulaire et cellulaire de ces médiateurs est inconnue, de même que le stimulus expliquant leur libération. Il faut aussi souligner que l'extrapolation à l'homme des résultats obtenus dans le modèle de cirrhose biliaire secondaire par CBDL doit être prudente car d'autres modèles animaux de cirrhose non biliaire induit par l'administration de thioacetamide ou d'hypertension portale préhépatique, n'induisent pas de SHP (141).

Nous faisons l'hypothèse que l'occlusion thrombotique de petites veines intrahépatiques qui a été décrite dans le foie des malades atteints de cirrhose (142), pourrait induire des territoires ischémiques dans le foie et que les cellules hypoxiques hépatiques seraient responsables d'un relargage dans la circulation sanguine de médiateurs eux-mêmes responsables de la néoangiogenèse et de la vasodilatation pulmonaires. Cette hypothèse repose sur la fréquence élevée de SHP chez les malades atteints de syndromes de Budd-Chiari (9) ou d'hépatites hypoxiques (13), qui s'associent à une forte ischémie hépatique et le fait que l'ischémie, en général, induit la libération de médiateurs pro-angiogéniques et vasodilatateurs.

L'objectif de cette étude est donc de déterminer s'il existe des modifications vasculaires hépatiques, notamment thrombotiques, dans le foie des malades atteints de SHP comparés à des malades atteints de cirrhose sans SHP. La mise en évidence de lésions thrombotiques plaiderait en faveur d'un traitement anticoagulant chez les malades atteints de SHP.

2. Patients et Méthodes

2.1 Critères d'inclusion

Cette étude rétrospective incluait tous les malades transplantés du foie à l'hôpital Beaujon entre 1997 et 2015 avec en pré greffe une suspicion de cirrhose associée à un SHP au moins modérément sévère. Le diagnostic de cirrhose en pré greffe était soit fondé sur l'histologie soit suspecté sur des critères cliniques, biologiques et d'imagerie. Afin de faciliter l'appariement, seules les causes de cirrhose suivantes étaient incluses : alcoolique, virale, ou cryptogénétique. Le diagnostic de SHP au moins modérément sévère était défini par les critères suivants lors du bilan prétransplantation: (1) une suspicion de cirrhose ; (2) un $P(A-a) O_2 > 15$ mm Hg chez les malades de moins de 65 ans et > 20 mm Hg chez les malades âgés de 65 ans ou plus et une $PaO_2 \leq 70$ mm Hg (22,23,25,62,67) en air ambiant en position couchée, ou assise ou les deux ; (3) une échographie cardiaque de contraste transthoracique aux micro-bulles montrant un shunt intrapulmonaire, défini par l'apparition de micro-bulles dans les cavités cardiaques gauches, 4 à 6 cycles cardiaques après l'injection dans une veine périphérique d'une solution saline agitée.

2.2 Groupe témoin

Les malades du groupe témoin ont été sélectionnés à partir de l'ensemble des malades transplantés à l'hôpital Beaujon entre 1997 et 2015. Trois témoins ont été appariés à chaque malade atteint d'un SHP en tenant compte de la cause de la maladie hépatique, du score Model for end-stage liver disease (MELD) (± 3 points) et de l'âge (± 10 ans). Tous les malades du groupe témoin avaient une $PaO_2 \geq 85$ mm Hg en air ambiant en position couchée et assise.

2.3 Caractéristiques cliniques, biologiques et hémodynamiques avant la transplantation hépatique

Pour tous les cas et les témoins, les données suivantes ont été collectées à partir de l'analyse des dossiers médicaux : (1) les informations concernant la maladie hépatique : ascite, antécédent d'infection du liquide d'ascite, hydrothorax, encéphalopathie, présence de varices oesophagiennes, antécédent de ruptures de varices oesophagiennes, présence d'un carcinome hépatocellulaire (CHC), syndrome hépato-rénal, hypertension portopulmonaire, l'existence d'une thrombose portale et/ou mésentérique complète ou partielle ; présence ou antécédent de shunt intra-hépatique par voie transjugulaire (TIPS) ; (2) l'existence de comorbidités cardio-respiratoires : broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), coronaropathie, tabagisme ; (3) l'existence d'un syndrome métabolique : diabète, hypertension artérielle, obésité centrale ; (4) les prises médicamenteuses notamment d'antibiotiques au long cours et d'anticoagulants ; (5) des données biologiques : PaO₂ et PaCO₂ assises et couchées, le P(A-a)O₂ calculé à partir de la formule $[(P_{atm} - P_{H_2O}) \times 0.21 - PaCO_2 / 0.8] - PaO_2$ avec P_{atm} représentant la pression atmosphérique, P_{H₂O} la pression partielle alvéolaire en eau, les valeurs de PaO₂ et PaCO₂ et un ratio standard d'échange respiratoire à 0,8 ; taux de prothrombine, INR, facteur V, bilirubine totale, plaquettes, albumine plasmatique, créatininémie, alphafoetoprotéine, bilan lipidique ; (6) pour tous les cas et les témoins ayant eu un cathétérisme droit en prétransplantation, les données hémodynamiques : le gradient veineux de pression hépatique (GVPH), la pression moyenne de l'oreillette droite (POD), la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm), la pression capillaire pulmonaire (Pcap), le débit cardiaque (DC), l'index cardiaque (IC), les résistances vasculaires systémiques (RVS) et les résistances vasculaires pulmonaires (RVP).

2.4 Evaluations anatomopathologiques

Examen macroscopique et analyse histologique

Les explants hépatiques frais ont été pesés, mesurés, analysés macroscopiquement puis fixés dans du formol. Après au moins 24h de fixation, des échantillons représentatifs ont été prélevés de l'explant, inclus en paraffine, puis coupés

au microtome et colorés à l'hématoxyline et à l'éosine, par le Picrosirius (solution saturée de rouge Sirius dans de l'acide picrique), par le trichrome de Masson et par la coloration de Perls.

Les données de l'examen macroscopique ont été recueillies à partir des comptes rendus anatomopathologiques archivés dans la base de données du service d'Anatomie Pathologique de l'hôpital Beaujon.

Pour l'analyse histologique, au moins 4 lames de chaque cas et de chaque témoin, représentatives de l'explant ont été sélectionnées : au moins 1 lame colorée par l'hématoxyline-éosine pour chaque lobe hépatique et le hile hépatique, 1 lame colorée par le Picrosirius. Pour les explants avec présence de CHC, aucune lame sélectionnée n'incluait de tumeur viable ou traitée.

Les échantillons fixés et colorés ont été relus et évalués par un anatomopathologiste expert (Pr Valérie Paradis Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Beaujon) en aveugle des données cliniques du malade.

Les caractéristiques suivantes ont été évaluées de manière semi-quantitative par des scores définis *a priori* : (1) **le stade de fibrose** : la fibrose portale par le score METAVIR (F0 : pas de fibrose, F1 : fibrose périportale sans septa, F2 : fibrose périportale avec quelques septas, F3 : fibrose septale sans cirrhose, F4 : cirrhose) (143) et pour les scores F4 par le score de sévérité de cirrhose de Laennec (4a : légère, septas fins ; 4b : modérée, au moins 2 septas larges avec moins de 50 % du tissu composé de micronodules (< 3 mm) ; 4c : sévère, au moins un septa très large ou ≥ 50 % du tissu composé de micronodules) (144) (**Figure 11**); l'existence d'une cirrhose septale incomplète, définie par la présence de septas fibreux fins et incomplets tendant à former des nodules par un rapprochement anormal des espaces portes et des veines centrolobulaires; l'existence de **territoires d'extinctions parenchymateuses** (142) définie par des plages plus ou moins larges de régression de lobules hépatiques adjacents remplacés par du tissu fibreux (**Figure 12**), soit lors de l'examen macroscopique, soit lors de l'examen des lames ; la taille des nodules cirrhotiques (micronodulaire diamètre < 3 mm, macronodulaire diamètre ≥ 3 mm), la fibrose sinusoïdale (0 : absente, 1 : modérée, 2 : sévère ou diffuse) ; (2) **l'activité de la cirrhose** (A0 : pas d'activité ; A1 : activité minime ; A2 : activité modérée ; A3 : activité sévère) ; (3) **les remaniements vasculaires intéressant l'ensemble de la vascularisation**

hépatique : les lésions des vaisseaux du hile (thrombose ou remaniement pariétal) (0 : absent, 1 : présent) ; les lésions des veines sus-hépatiques (0 : absent, 1 : présent), les lésions des veinules portes ou des veines centrolobulaires (0 : absente, 1 : modérée, 2 : sévère ou diffuse), la distension sinusoidale définie par une dilatation des capillaires sinusoides au sein de l'espace de Disse avec conservation de l'endothélium (0 : absente, 1 : modérée, 2 : sévère ou diffuse) (145), la multiplication vasculaire définie par une juxtaposition de très nombreuses sections vasculaires au sein des septas fibreux formant parfois un « cavernome intra-hépatique » (0 : absente, 1 : modérée, 2 : sévère ou diffuse) (**Figure 13**); (4) **les lésions associées** : la prolifération ductulaire (0 : absente, 1 : modérée, 2 : sévère ou diffuse), la stéatose (0 : < 5 %; 1 : 5-33 %, 2 : 34-66 %, 3 : > 67 %), la ballonisation hépatocytaire (0 : absente, 1 : présente, taille N, 2 : présente, taille 2N), l'inflammation lobulaire (0 : absence; 1 : ≤ 2 foyers/20 champs, 2 : > 2 foyers/20 champs), la cholestase (0 : absente, 1 : présente), et la surcharge en fer (0 : absente, 1 : présente).

Immunohistochimie

Les modifications vasculaires ont également été évaluées par des analyses immunohistochimiques grâce au CD 31 marquant de manière continue et diffuse les sinusoides depuis l'espace porte jusqu'à la veine centro-lobulaire et au CD 34 qui marque les artérioles hépatiques, les veinules portes et hépatiques et les cellules endothéliales sinusoidales capillarisées mais pas les cellules endothéliales lymphatiques (146).

Afin d'évaluer l'hypoxie tissulaire hépatique, une analyse immunohistochimique par l'anhydrase carbonique (CA-9) a été réalisée. L'intensité du marquage a été évaluée par morphométrie entre les groupes cas et témoins.

Morphométrie

L'importance de la fibrose a été mesurée par morphométrie (147) dans le service d'Anatomie Pathologique de l'hôpital Beaujon. Cette technique consiste en la capture de l'ensemble de la surface de tissu hépatique de la lame colorée par le Picrosirius puis en sa numérisation par une caméra couleur connectée à l'optique (Histolab®). Une quantification de la fibrose est ensuite réalisée à l'aide d'un logiciel d'analyse d'image et

exprimée en pourcentage de la surface tissulaire numérisée. La même technique a été utilisée pour quantifier l'immunomarquage CD 31, CD 34 et CA-9.

2.5 Analyses statistiques

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane et interquartiles et les variables nominales en fréquence absolue et relative, n représentant le nombre de malades analysés. Les comparaisons entre les deux groupes ont été réalisées en utilisant le test non paramétrique de Mann-Whitney pour les variables quantitatives et le test du Chi deux ou le test exact de Fisher dans les conditions appropriées pour les variables qualitatives. La significativité statistique est établie pour une valeur de $p < 0,05$.

Les analyses statistiques des résultats ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS statistics version 20.0.

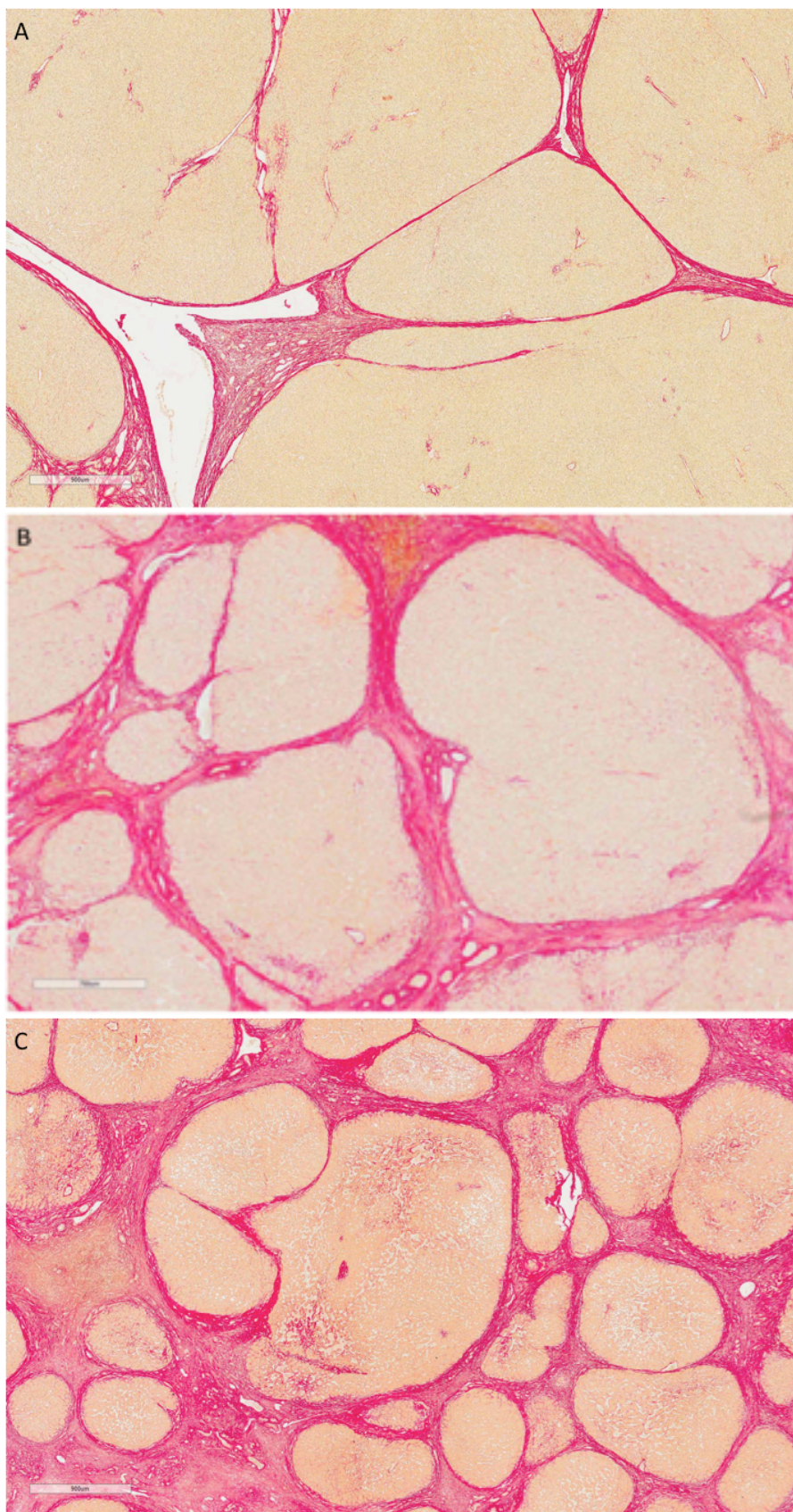


Figure 11 : Evaluation de la fibrose par coloration Picrosirius : (A) Laennec 4a ; (B) Laennec 4b ; (C) Laennec 4c.



Figure 12 : (A) Coupe sagittale d'un explant hépatique avec territoire d'extinction parenchymateuse ; (B) Coloration hématoxyline-éosine, territoire d'extinction parenchymateuse caractérisé par la régression de lobules hépatiques adjacents remplacés par du tissu fibreux.

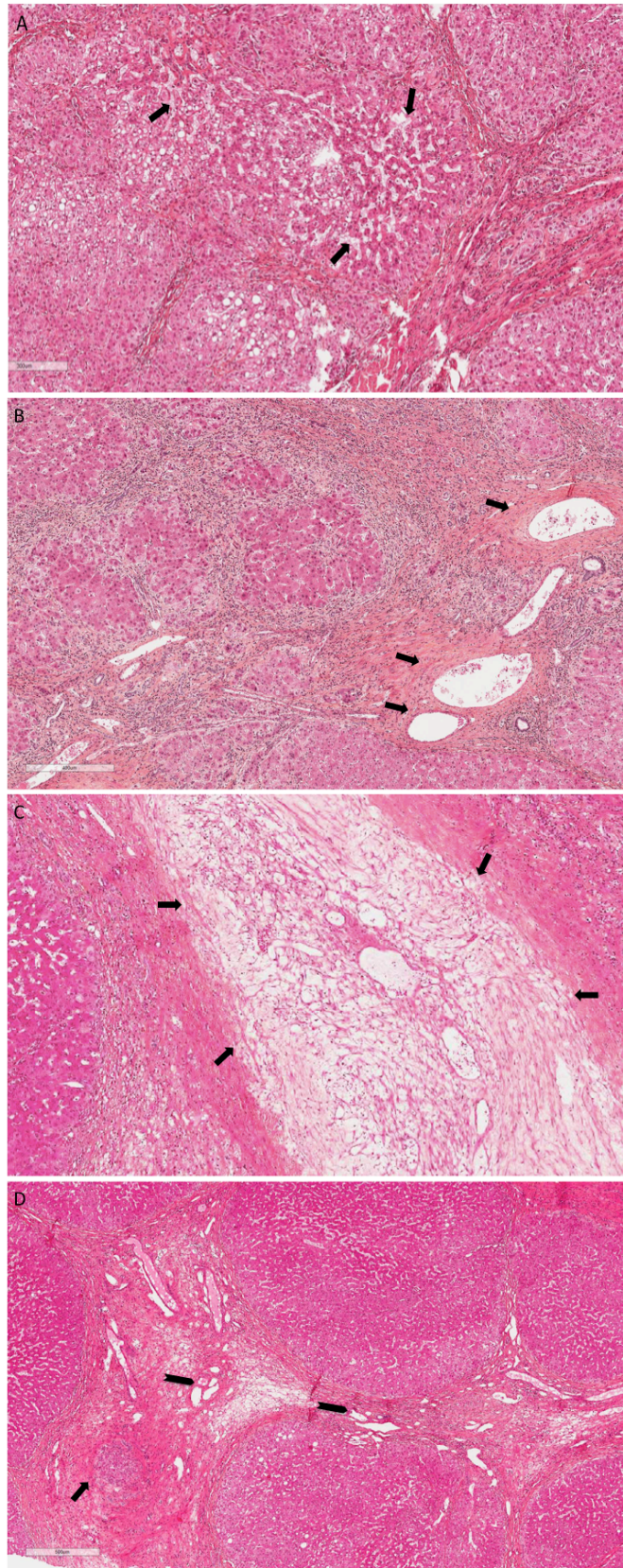


Figure 13 : Coloration hématoxyline-éosine (A) Distension sinusoidale (flèches) ; (B) Epaississement pariétal veine centrolobulaire (flèches) ; (C) Thrombose complète et épaississement veine centrolobulaire (flèches) ; (D) Thrombose complète veinule portale (flèche), multiplication vasculaire dans les septas fibreux (chevrons).

3. Résultats

Parmi les 1535 malades transplantés à l'hôpital Beaujon entre janvier 1997 et mars 2015 pour toutes causes, 19 malades avaient en prétransplantation une suspicion de cirrhose associée à un SHP au moins modérément sévère. Ils ont été appariés à 57 malades indemnes de SHP formant le groupe témoin.

3.1 Caractéristiques cliniques, biologiques et hémodynamiques

Les principales caractéristiques cliniques, biologiques et hémodynamiques des cas et des témoins sont présentées dans les **Tableaux 1 et 2**. Les malades avec SHP étaient plus fréquemment des femmes que les témoins. Comme attendu en raison de l'appariement, les cas et les témoins avaient un âge et des causes d'hépatopathies similaires. Sur l'ensemble de la population, ces causes étaient l'alcool (57 %), parfois associé à un syndrome métabolique (13 %), une hépatite virale C (26 %) ou B (5%), ou cryptogénétique (11 %). Comme attendu aussi en raison de l'appariement, la sévérité de la maladie du foie était similaire entre les deux groupes avec un MELD médian de 13 (10-17) sur l'ensemble de la population. De même, le score de Child et ses composantes étaient similaires entre les deux groupes. Seule la créatininémie était discrètement plus élevée chez les témoins que chez les malades atteints de SHP. Sept malades (37 %) avec SHP ont été greffés avant l'introduction du score foie en mars 2007. Huit des douze malades avec SHP greffés après 2007 ont eu une dérogation au score foie pour le SHP. La fréquence des complications de l'hépatopathie était similaire entre les deux groupes à l'exception du CHC qui était 3 fois plus fréquent chez les témoins que chez les malades atteints de SHP, en raison de l'appariement sur le MELD chez ces malades transplantés. Les comorbidités étaient similaires entre les deux groupes. Les deux plus fréquentes étaient l'hypertension artérielle (29 %) et le diabète (22 %). Le tabagisme était très fréquent dans la population avec 59 % des malades concernés pour une consommation médiane de 30 (17 – 30) paquets-années. Une broncho-pneumopathie chronique obstructive n'était présente que chez 7 malades (9,2 %) (**Tableau 1**).

Les gazométries artérielles étaient conformes aux critères d'inclusion. Une orthodéoxie, définie par une baisse de la $\text{PaO}_2 \geq 4$ mm Hg entre la position couchée et la position assise est mise en évidence chez 42 % des malades du groupe SHP, mais aussi

44 % des malades du groupe sans SHP (non différent statistiquement). La pression artérielle moyenne était plus basse dans le groupe SHP. Les données d'un cathétérisme cardiaque droit et hépatique ont été obtenues pour 16 des 19 malades du groupe SHP et 41 des 57 malades du groupe non SHP. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant le gradient de pression veineuse hépatique, l'index cardiaque ou les pressions pulmonaires (**Tableau 2**).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de 19 malades atteints de cirrhose et de SHP comparés à 57 témoins atteints de cirrhose et indemnes de SHP.

Variables*	n**	SHP (n=19)	Non SHP (n=57)	p
Age (année)	76	51 (49-54)	53 (49-59)	0,25
Femmes	76	10 (53)	13 (23)	0,01
Causes cirrhose				
Alcool	76	11 (58)	32 (56)	0,89
Virus	76	6 (26)	19 (33)	0,89
Cryptogénétique	76	2 (10)	6 (10)	1,00
Sévérité cirrhose				
Child A	76	3 (16)	12 (21)	1,00
Child B	76	9 (47)	23 (40)	0,59
Child C	76	7 (37)	22 (39)	0,89
MELD	76	14 (10-16)	13 (10-17)	0,88
Complications cirrhose				
Antécédent d'ascite	76	12 (63)	38 (67)	0,78
Ascite réfractaire	76	4 (21)	20 (35)	0,25
Infection du liquide d'ascite	76	3 (16)	13 (23)	0,75
Antécédent d'encéphalopathie	76	9 (47)	22 (39)	0,50
Encéphalopathie chronique	76	0 (0)	4 (7)	0,57
Varices oesophagiennes	76	16 (84)	43 (75)	0,54
Rupture de varices oesophagiennes	76	9 (47)	19 (33)	0,27
CHC	76	3 (16)	27 (47)	0,02
Traitement CHC	76	1 (5,3)	22 (39)	< 0,01
Thrombose porte	76	4 (21)	14 (25)	1,00
Thrombose mésentérique/splénique	76	5 (26)	6 (10)	0,13
TIPS	76	0 (0)	3 (5)	0,57
Syndrome hépato-rénal	76	0 (0)	3 (5)	0,57
HTPP	76	0 (0)	0 (0)	
Hydrothorax	76	1 (5)	6 (10)	0,67
Comorbidités				
BMI (kg/m ²)	75	24,9 (22-28)	26 (21-32)	0,21
Tabac	75	10 (56)	34 (60)	0,76
Tabac (paquets années)	75	30 (19-41)	30 (15-30)	0,39
BPCO	76	3 (16)	4 (7)	0,36
Diabète	75	3 (17)	14 (25)	0,54
HTA	75	4 (22)	18 (32)	0,38
Dyslipidémie	54	3 (30)	13 (29)	1,00
Syndrome dysmétabolique	76	4 (21)	16 (28)	0,55
Coronaropathie	76	0 (0)	7 (12)	0,18
MTEV systémiques	76	2 (10)	2 (4)	0,26
Traitement				
Diurétiques	76	9 (47)	31 (54)	0,60
Norfloxacine	76	3 (16)	11 (19)	1,00
Bétabloquants	76	14 (74)	34 (60)	0,27
Anticoagulants	76	7 (37)	12 (21)	0,22

Abréviations : BPCO, Broncho-pneumopathie chronique obstructive; CHC, carcinome hépatocellulaire; HTA, hypertension artérielle; HTPP, hypertension portopulmonaire; IMC, Indice de masse corporelle; MTEV, maladies thromboemboliques veineuses ; TIPS, shunt intra-hépatique par voie transjugulaire; VO, varices oesophagiennes.

* Les données sont présentées sous forme de médiane (écart interquartiles) ou d'effectif (%).

** Les données étaient disponibles chez tous les malades sauf mention contraire.

Les différences significatives sont notées en gras.

Tableau 2 : Caractéristiques biologiques et hémodynamiques de 19 malades atteints de cirrhose et de SHP comparés à 57 témoins atteints de cirrhose et indemnes de SHP.

Variables*	n**	SHP (n=19)	Non SHP (n=57)	p
Biologie				
Bilirubine totale (μmol/L)	76	38 (23-57)	36 (17,5-51,5)	0,24
Créatinine (μmol/L)	76	60 (54-73)	71 (62,5-90)	< 0,01
Albumine (g/L)	76	31 (25-37)	30 (25-33)	0,4
INR	76	1,39 (1,19-1,57)	1,38 (1,23-1,7)	0,88
Plaquettes (10 ⁹ /L)	75	89 (58-124)	81 (66-116)	0,77
Alphafoetoprotéine (μg/L)	76	3 (2-6,5)	5 (3-14,7)	0,15
Hématose				
PaO₂ assise (mm Hg)	76	52 (46-60)	106 (98-118)	< 0,01
P(A-a) O₂ assis (mm Hg)	76	65,7 (48-76,8)	2,2 (0-12)	< 0,01
SaO₂ assise (%)	76	88 (85-95)	99 (98-99)	< 0,01
PaO₂ couchée (mm Hg)	76	59 (50-71)	103 (97-119)	< 0,01
P(A-a) O₂ couché (mm Hg)	76	64,5 (54,2 - 115,6)	4,5 (0-11,7)	< 0,01
SaO₂ couchée (%)	76	92 (87-95)	99 (98-99)	< 0,01
Hémodynamiques				
PAM (mm Hg)	74	82,7 (72,5-91,5)	90 (85-96,7)	0,046
GVPH (mm Hg)	57	13 (10,5-17,7)	16 (13-22)	0,18
POD (mm Hg)	38	8 (5,2-9,5)	7,5 (3-10,5)	0,96
PAPm (mm Hg)	38	16 (13-19,5)	16,7 (13-27)	0,62
Pcapillaire (mm Hg)	54	10 (9,5-15)	10 (8-14,5)	0,86
DC (L/min)	50	7,2 (5,2-9,5)	7,4 (5,5-9,1)	0,82
IC (L/min/m ²)	50	3,8 (2,9-4,7)	3,75 (3,2-4,8)	0,75
RVS (dyn·s ⁻¹ ·cm ⁻⁵)	49	876 (627-1324)	908 (699-1176)	0,65
RVP (dyn·s ⁻¹ ·cm ⁻⁵)	49	77,2 (47-115)	84,2 (51-146)	0,79

Abbréviations : DC, débit cardiaque; IC, index cardiaque; GVPH, gradient de pression veineuse hépatique; INR, International normalized ratio; PAM, pression artérielle moyenne; PaO₂, pression partielle en oxygène; P(A-a) O₂, gradient alvéolo-artériel; PAPm, pression moyenne de l'artère pulmonaire; Pcap, pression dans les capillaires pulmonaires; POD, pression dans l'oreillette droite; RVP, résistances vasculaires pulmonaires; RVS, résistances vasculaires systémiques; SaO₂, saturation artérielle en oxygène.

* Les données sont présentées sous forme de médiane (écart interquartiles) ou d'effectif (%).

** Les données étaient disponibles chez tous les malades sauf mention contraire.

Les différences significatives sont notées en gras.

3.2 Histologie

Les résultats des analyses histologiques sont présentés dans les **Tableaux 3 et 4**. A l'examen macroscopique, les explants des cas et des témoins n'étaient pas différents en termes de poids ou d'aspect. Les cirrheses micronodulaires (nodules de diamètre < 3 mm) étaient prédominantes dans les deux groupes.

A l'examen histologique, l'activité inflammatoire, la stéatose, la prolifération ductulaire, la cholestase et les dépôts ferriques étaient homogènement répartis entre les deux groupes. La ballonisation hépatocytaire était plus franche chez les témoins que chez les malades avec SHP.

Seuls 2 des 76 patients inclus n'avaient ni une fibrose avancée ni une cirrhose. L'un appartenait au groupe témoin. Il s'agissait d'un homme de 50 ans suivi pour une hépatite virale C réfractaire aux traitements anti-viraux et compliquée d'un CHC réséqué. Devant l'existence d'une fibrose avancée (F3) sur la pièce de résection et l'échec des traitements anti-viraux laissant supposer une aggravation de l'hépatopathie et notamment de la fibrose, le malade a été inscrit sur liste de TH et transplanté moins d'un an après son inscription. L'analyse de l'explant montrait une fibrose F2. Le deuxième appartenait au groupe SHP. Il s'agissait d'un malade âgé de 29 ans ayant une suspicion de cirrhose d'origine cryptogénétique en prétransplantation, en raison d'une dysmorphie hépatique, d'une hypertension portale et d'un SHP sévère

Si la fibrose évaluée selon METAVIR et en morphométrie était similaire dans les deux groupes, les malades atteints de SHP avaient plus fréquemment des secteurs d'extinction parenchymateuse et un aspect de cirrhose septale incomplète que les témoins.

Nous avons aussi analysé en détail les anomalies vasculaires hépatiques. Les malades avec SHP avaient beaucoup plus de thromboses des veines portes intrahépatiques, d'anomalies des veines centrolobulaires, de distension sinusoïdale et de multiplication vasculaire que les témoins. En morphométrie, la surface de CD 31, CD 34 et CA-9 n'était pas différente entre les deux groupes.

Tableau 3 : Caractéristiques histologiques des explants hépatiques de 19 malades atteints de cirrhose et de SHP comparés à 57 témoins atteints de cirrhose et indemnes de SHP.

Variables*	n**	SHP (n=19)	Non SHP (n=57)	p
Poids explant (gr)	74	1117 (915-1462)	1227 (1025 - 1605)	0,35
Macroscopie				
Macronodulaire	73	2 (12)	13 (23)	0,49
Micronodulaire	73	12 (71)	30 (54)	0,21
Mixte	73	2 (12)	12 (21)	0,5
Activité				
A0	70	6 (32)	12 (21)	0,36
A1	70	10 (53)	34 (60)	0,59
A2	70	1 (5)	6 (10)	0,67
A3	70	0 (0)	2 (4)	1,0
Fibrose				
F2	76	1 (5)	1 (2)	0,44
F3	76	1 (5)	2 (4)	1,0
F4	76	17 (89)	54 (95)	0,59
Score de Laennec				
Laennec 4a	71	5 (29)	24 (44,4)	0,27
Laennec 4b	71	8 (47)	23 (43)	0,75
Laennec 4c	71	4 (23)	11 (20)	0,74
Fibrose sinusoidale				
Absente	76	5 (26)	15 (26,3)	0,85
Modérée	76	9 (47)	29 (51)	
Sévère ou diffuse	76	5 (2)	13 (23)	
Morphométrie fibrose (%)		30 (23-36)	35 (24-45)	0,38
Cirrhose septale incomplète	76	3 (16)	1 (2)	0,046
Extinction parenchymateuse	76	10 (53)	16 (28)	0,05
Stéatose				
< 5 %	76	14 (74)	36 (63)	0,52
5-33 %	76	3 (16)	18 (32)	
34-66 %	76	2 (10)	2 (4)	
> 67 %	76	0 (0)	1 (2)	
Ballonisation				
Absente	76	14 (74)	26 (45)	0,03
Modérée (taille > N, < 2N)	76	4 (21)	20 (35)	
Sévère (taille >2N)	76	1 (5)	11 (19)	
Inflammation lobulaire				
Absente	76	14 (74)	40 (70)	0,71
Modérée (≤ 2 foyers/20 champs)	76	5 (26)	15 (26)	
Sévère (> 2 foyers/20 champs)	76	0 (0)	2 (4)	
Prolifération ductulaire				
Absente	76	10 (53)	27 (47)	0,65
Modérée	76	7 (37)	22 (39)	
Sévère ou diffuse	76	2 (10)	8 (14)	
Cholestase	76	1 (5)	13 (23)	0,17
Fer	76	4 (21)	17 (30)	0,46

* Les données sont présentées sous forme de médiane (écart interquartiles) ou d'effectif (%).

** Les données étaient disponibles chez tous les malades sauf mention contraire.

Les différences significatives sont notées en gras.

Tableau 4 : Lésions vasculaires des explants hépatiques de 19 malades atteints de cirrhose et de SHP comparés à 57 témoins atteints de cirrhose et indemnes de SHP.

Variables**	n*	SHP (n=19)	Non SHP (n=57)	p
Thrombose artère hile	76	1 (5)	2 (3)	1,0
Epaississement artère hile	76	1 (5)	5 (9)	1,0
Thrombose veine porte hile				
Absente	76	11 (58)	40 (70)	0,39
Partielle	76	8 (42)	15 (26)	
Complète	76	0 (0)	2 (3)	
Epaississement veine porte hile	76	4 (21)	8 (14)	0,48
Thrombose veines sus hépatiques	76	0 (0)	2 (3)	1,0
Epaississement veines sus hépatiques	76	0 (0)	1 (2)	1,0
Thrombose veines portes intrahépatiques				
Absente	76	10 (53)	50 (88)	0,001
Modérée	76	8 (42)	6 (10)	
Sévère ou diffuse	76	1 (5)	1 (2)	
Epaississement veines portes intrahépatiques				
Absente	76	5 (26)	21 (37)	0,08
Modérée	76	7 (37)	29 (51)	
Sévère ou diffuse	76	7 (37)	7 (12)	
Thrombose veines centrolobulaires				
Absente	76	11 (58)	42 (74)	0,09
Modérée	76	3 (16)	13 (23)	
Sévère ou diffuse	76	5 (26)	2 (3)	
Epaississement veines centrolobulaires				
Absente	76	7 (37)	34 (60)	0,02
Modérée	76	5 (26)	17 (30)	
Sévère ou diffuse	76	7 (37)	6 (10)	
Distension sinusoidale				
Absente	76	5 (26)	32 (56)	0,048
Modérée	76	11 (58)	18 (32)	
Sévère ou diffuse	76	3 (16)	7 (12)	
Multiplication vasculaire				
Absente	76	1 (5)	16 (28)	0,001
Modérée	76	9 (47)	38 (67)	
Sévère ou diffuse	76	9 (47)	3 (5)	
Morphométrie				
Densité vaisseaux CD31 (nbr vx/mm ²)	76	218 (9-269)	211 (165-247)	0,73
Densité vaisseaux CD34 (nbr vx/mm ²)	76	132 (92-183)	149 (90-209)	0,46
Morphométrie secteur d'hypoxie CA-9 (%)	76	0,26 (0,16-0,91)	0,46 (0,27-0,87)	0,24

* Les données sont présentées sous forme de médiane (écart interquartiles) ou d'effectif (%).

** Les données étaient disponibles chez tous les malades sauf mention contraire.

Les différences significatives sont notées en gras.

4. Discussion

Cette étude cas-témoin rétrospective monocentrique a montré qu'il existe beaucoup plus de lésions vasculaires obstructives et de secteurs d'extinction parenchymateuse dans le foie des malades atteints de cirrhose avec SHP que dans ceux indemnes de SHP. Ceci suggère un rôle des lésions vasculaires hépatiques dans la pathogénie du SHP.

Le résultat principal de cette étude est que le SHP est associé à une fréquence élevée de thromboses et de lésions pariétales des veinules portes intrahépatiques et des veines centrolobulaires. L'existence de telles thromboses et anomalies veineuses intrahépatiques en cas de cirrhose a été décrite par Wanless et *al.* il y a 20 ans, mais leur prévalence dans un contexte de SHP n'avait jamais été évaluée (142). Nous avons également mis en évidence qu'il existe plus de distension sinusoidale et d'extinction parenchymateuse chez les malades atteints de SHP. Ces deux types de lésions sont considérés comme des conséquences des obstructions vasculaires veineuses. En effet, l'apparition de territoires d'extinction parenchymateuse a été décrite en cas de remaniements fibreux pariétaux et/ou de thromboses des veines centrolobulaires dans une série d'analyse d'explants de malades atteints de cirrhose (142). La distension sinusoidale survient en cas de syndrome de Budd-Chiari (148) ou peut être secondaire à un obstacle sur les veines centrolobulaires. Elle peut également être observée suite à un défaut de perfusion des sinusoides par du sang issu du système porte. En effet, une distension sinusoidale est retrouvée en cas de thrombose veineuse portale macroscopique, après ligature ou embolisation de la veine porte chez le rat mais également chez l'homme. Cette distension est également fréquemment rapportée en cas de shunt porto-cave associé à un défaut ou une diminution de la perfusion hépatique portale (145). Des données expérimentales suggèrent un rôle de l'activation de l'angiogenèse dans la survenue de ces dilatations. Il est observé, chez des souris avec une sécrétion intense de VEGF tumorale, le développement d'une distension sinusoidale majeure qui régresse à l'ablation de la tumeur (145).

Seule une autre équipe a analysé les caractéristiques histologiques des foies de malades atteints de SHP (149). Ces auteurs avaient inclus 8 malades atteints de SHP comparés à 18 témoins non appariés sur la gravité de la maladie hépatique. La seule différence significative mise en évidence dans ce travail était l'absence de forme

micronodulaire de cirrhose (définie dans l'étude par plus de 50 % du parenchyme remanié par des nodules de cirrhose < 3 mm) en cas de SHP comparés aux contrôles. En raison de l'absence d'appariement sur la gravité de la maladie du foie dans cette étude et du fait que le SHP est une indication de transplantation hépatique, cette différence était vraisemblablement due à la moindre sévérité de l'hépatopathie des malades atteints de SHP comparés aux témoins plutôt qu'à une caractéristique histologique des malades atteints de SHP. Nous avons bénéficié dans notre travail d'une population trois fois plus large. De plus, l'analyse histologique en aveugle des données cliniques, utilisant une grille de recueil prédéfinie et une cohorte cas-témoin appariée sur l'âge, la cause et la gravité de l'hépatopathie, a assuré la solidité de nos résultats. Ma et *al.* ont aussi noté une tendance à plus de cirrhose septale incomplète en cas de SHP (149). Cette différence est retrouvée dans notre travail.

La prévalence des SHP au moins modérément sévères dans un contexte de cirrhose d'origine éthylique, virale ou cryptogénétique dans notre série de malades transplantés à l'hôpital Beaujon entre 1997 et 2015 s'élevait de 1,2 % de l'ensemble des transplantés. Cependant dans notre centre, les cirrhoses d'origine éthylique, virale ou cryptogénétique représentent la moitié des indications de transplantation. Ainsi, de 2006 à 2014, sur 986 transplantations hépatiques, 53 % étaient réalisées pour ces raisons. On peut donc estimer à 2,5 % la prévalence des SHP au moins modérément sévères dans un contexte de cirrhose dans notre centre. Cette prévalence est dans la fourchette basse des prévalences rapportées. Ainsi, les SHP sévères représentent de 1 à 15 % des malades évalués pour transplantation hépatique (1,25,62).

Les résultats de cette étude apportent un nouvel éclairage à la pathogénie du SHP. Les fréquentes lésions vasculaires que nous observons associées à leurs conséquences parenchymateuses suggèrent fortement qu'il existe dans le foie des malades avec SHP, une ischémie qui pourrait être responsable de la libération de facteurs proangiogéniques et/ou vasodilatateurs. Ces médiateurs libérés dans le courant circulatoire sanguin agiraient sur le premier lit capillaire qu'ils rencontrent, le lit pulmonaire. Cette hypothèse est confortée par les taux élevés de molécules proangiogénique comme le VEGF-A mesurés au niveau pulmonaire et l'activation de ses voies de signalisation dans des modèles murins de SHP (101). L'augmentation des taux circulants de médiateurs pouvant avoir une action vasodilatatrice comme l'endothéline-1 a également été rapportée en cas de SHP (117–122). Un travail récent n'a pas montré

de différence entre les taux sanguins de facteurs angiogéniques activés (le VEGF ; le facteur de croissance des fibroblastes, bFGF ; le récepteur tyrosine kinase TEK de l'angiopoïétine, Tie2) ou inhibés par l'hypoxie (le facteur de croissance placentaire, PlGF, la tyrosine kinase fms-like, sFlt-1) entre des malades avec et sans SHP (140). Cependant, une limite importante de ce travail est que le dosage plasmatique était effectué à partir de sang prélevé sur une veine périphérique et ne permettait donc pas de mesurer les médiateurs libérés par le foie et « captés » au niveau pulmonaire. De plus, les SHP de ces malades étaient peu sévères puisque moins de 25 % avaient une PaO₂ < 70 mm Hg. Pour étayer notre hypothèse, une mesure de ces facteurs à partir de prélèvements sanguins réalisés au niveau des veines hépatiques serait utile. Une analyse de l'expression hépatique de molécules de médiateurs jouant un rôle dans l'angiogenèse et le stress hypoxique (VEGF, récepteur du VEGF, Endotheline-1, Angiopoïétine, le facteur induit par l'hypoxie HIF1, NO synthetase endothéliale, NO synthetase inductible) serait également utile.

La raison de la surreprésentation des obstructions vasculaires hépatiques chez les malades atteints de SHP n'est pas connue. Il est maintenant admis que la cirrhose s'associe à une activation de la coagulation. En effet, les malades atteints de cirrhose ont un risque accru non seulement de thrombose porte, mais aussi de maladies veineuses thromboemboliques (150). Biologiquement, cette hypercoagulabilité associée à la cirrhose se traduit par une « résistance à la thrombomoduline ». Celle-ci est observée en effectuant un test global de coagulation, appelé test de génération de thrombine, en présence et en l'absence de thrombomoduline (151,152). Effectuer ce test chez des malades avec et sans SHP permettrait de déterminer si les obstructions vasculaires intrahépatiques que nous observons sont liées à un état global d'hypercoagulabilité majoré. Un argument en faveur de cette hypothèse est l'observation que les taux circulants du facteur de Von Willebrand, une protéine procoagulante, sont plus élevés chez les malades atteints de SHP que chez ceux qui en sont indemnes (153). Outre l'analyse de l'hypercoagulabilité générale, une analyse de l'activation de la coagulation dans le foie ainsi que des immunomarquages de protéines prothrombotiques (facteur tissulaire), anti-thrombotiques (thrombomoduline) et des dépôts de fibrine seraient également utiles.

Enfin, nos résultats ouvrent la voie à des études testant l'intérêt d'une anticoagulation par héparine de bas poids moléculaire chez les malades atteints de SHP, comme proposé dans la cirrhose (154). La diminution des obstructions veineuses intrahépatiques permettrait potentiellement une diminution de la libération des médiateurs proangiogéniques et vasodilatateurs et donc du remodelage vasculaire intrapulmonaire.

5. Conclusion

En conclusion, cette étude cas-témoin rétrospective montre que le SHP s'associe à d'importants remaniements vasculaires intrahépatiques avec principalement des obstructions responsables de distension sinusoïdale et de zones d'extinction parenchymateuse. Ces résultats suggèrent que les dilatations vasculaires pulmonaires caractéristiques du SHP pourraient être dues à des médiateurs proangiogéniques et vasodilatateurs libérés suite à une ischémie hépatique.

BIBLIOGRAPHIES

1. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut*. 2002 Dec 1;51(6):853–9.
2. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest*. 1994 May 1;105(5):1528–37.
3. Rodríguez-Roisin R, Agustí AG, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax*. 1992 Nov 1;47(11):897–902.
4. Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J*. 1998 May 1;11(5):1153–66.
5. Flückiger M. Vorkommen von trommelschlagelförmigen Finger und Phalanger ohne chronische Veränderung an den Lungen oder am Herzen. 34:1457, 1884. *Wien Med Wochenschr*. 1884;34:1457.
6. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest*. 1977 Sep 1;72(3):305–9.
7. Lange PA, Stoller JK. The Hepatopulmonary Syndrome. *Ann Intern Med*. 1995 Apr 1;122(7):521–9.
8. Gupta D, Vijaya DR, Gupta R, Dhiman RK, Bhargava M, Verma J, et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Am J Gastroenterol*. 2001 Dec;96(12):3395–9.
9. De BK, Sen S, Biswas PK, Mandal SK, Das D, Das U, et al. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd–Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology*. 2002 Apr;122(4):897–903.
10. Avendano CE, Flume PA, Baliga P, Lewin DN, Strange C, Reuben A. Hepatopulmonary syndrome occurring after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2001 Dec 1;7(12):1081–4.
11. Regev A, Yeshurun M, Rodriguez M, Sagie A, Neff GW, Molina EG, et al. Transient hepatopulmonary syndrome in a patient with acute hepatitis A. *J Viral Hepat*. 2001 Jan 1;8(1):83–6.
12. Teuber G, Teupe C, Dietrich CF, Caspary WF, Buhl R, Zeuzem S. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur J Intern Med*. 2002 Aug 1;13(5):311–8.
13. Fuhrmann V, Madl C, Mueller C, Holzinger U, Kitzberger R, Funk G, et al. Hepatopulmonary Syndrome in Patients With Hypoxic Hepatitis. *Gastroenterology*. 2006 Jul;131(1):69–75.

14. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Zacks S, Roberts KE, et al. Impact of Hepatopulmonary Syndrome on Quality of Life and Survival in Liver Transplant Candidates. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1168–75.
15. Robin ED, Laman D, Horn BR, Theodore J. Platypnea Related to Orthodeoxia Caused by True Vascular Lung Shunts. *N Engl J Med*. 1976 Apr 22;294(17):941–3.
16. Gómez FP, Martínez-Pallí G, Barberà JA, Roca J, Navasa M, Rodríguez-Roisin R. Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology*. 2004 Sep 1;40(3):660–6.
17. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB. Pulmonary–Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004 Nov 1;24(5):861–80.
18. Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology*. 2014 Apr 1;59(4):1627–37.
19. Palma DT, Philips GM, Arguedas MR, Harding SM, Fallon MB. Oxygen desaturation during sleep in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology*. 2008 Apr 1;47(4):1257–63.
20. Rodriguez-Roisin R, Roca J, Agusti AG, Mastai R, Wagner PD, Bosch J. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis*. 1987 May;135(5):1085–92.
21. Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology*. 2000 Oct 1;32(4):859–65.
22. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology*. 2005 May 1;41(5):1122–9.
23. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, Spivey JR, Therneau T, Porayko MK, et al. Hepatopulmonary syndrome*: A prospective study of relationships between severity of liver disease, pao2 response to 100% oxygen, and brain uptake after 99mtc maa lung scanning. *Chest*. 2000 Sep 1;118(3):615–24.
24. Vachiéry F, Moreau R, Hadengue A, Gadano A, Soupison T, Valla D, et al. Hypoxemia in patients with cirrhosis: relationship with liver failure and hemodynamic alterations. *J Hepatol*. 1997 Sep 1;27(3):492–5.
25. Pascasio JM, Grilo I, López-Pardo FJ, Ortega-Ruiz F, Tirado JL, Sousa JM, et al. Prevalence and Severity of Hepatopulmonary Syndrome and Its Influence on Survival in Cirrhotic Patients Evaluated for Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2014 Jun 1;14(6):1391–9.
26. Rodríguez-Roisin R, Agustí AG, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax*. 1992 Nov 1;47(11):897–902.
27. Abrams GA, Sanders MK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry in the detection of arterial hypoxemia in liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2002 Apr 1;8(4):391–6.

28. Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, Fallon MB. Utility of Pulse Oximetry Screening for Hepatopulmonary Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Jun 1;5(6):749–54.e1.
29. Kochar R, Tanikella R, Fallon MB. Serial pulse oximetry in hepatopulmonary syndrome. *Dig Dis Sci.* 2011 Jun;56(6):1862–8.
30. Shub C, Tajik AJ, Seward JB, Dines DE. Detecting intrapulmonary right-to-left shunt with contrast echocardiography. Observations in a patient with diffuse pulmonary arteriovenous fistulas. *Mayo Clin Proc.* 1976 Feb;51(2):81–4.
31. Krowka MJ, Tajik AJ, Dickson ER, Wiesner RH, Cortese DA. INtrapulmonary vascular dilatations (ipvd) in liver transplant candidates. screening by two-dimensional contrast-enhanced echocardiography. *Chest.* 1990 May 1;97(5):1165–70.
32. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 1995 Oct;109(4):1283–8.
33. Robin ED, Horn B, Goris ML, Theodore J, Kessel AV, Mazoub J, et al. Detection, quantitation and pathophysiology of lung “spiders.” *Trans Assoc Am Physicians.* 1975;88:202–16.
34. Wolfe JD, Tashkin DP, Holly FE, Brachman MB, Genovesi MG. Hypoxemia of cirrhosis: detection of abnormal small pulmonary vascular channels by a quantitative radionuclide method. *Am J Med.* 1977 Nov;63(5):746–54.
35. Meltzer RS, Tickner EG, Popp RL. Why do the lungs clear ultrasonic contrast? *Ultrasound Med Biol.* 1980;6(3):263–9.
36. Seward JB, Tajik AJ, Hagler DJ, Giuliani ER, Gau GT, Ritter DG. Echocardiogram in common (single) ventricle: angiographic-anatomic correlation. *Am J Cardiol.* 1977 Feb;39(2):217–25.
37. Aller R, Moya JL, Moreira V, Boixeda D, Cano A, Picher J, et al. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography: advantages over contrast transthoracic echocardiography. *Dig Dis Sci.* 1999 Jun;44(6):1243–8.
38. Schiffer E, Majno P, Mentha G, Giostra E, Burri H, Klopfenstein CE, et al. Hepatopulmonary Syndrome Increases the Postoperative Mortality Rate Following Liver Transplantation: A Prospective Study in 90 Patients. *Am J Transplant.* 2006 Jun 1;6(6):1430–7.
39. Zamirian M, Aslani A, Shahrzad S. Left atrial volume: a novel predictor of hepatopulmonary syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2007 Jul;102(7):1392–6.
40. Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV, Krowka MJ, Fallon MB. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology.* 1998 Feb;114(2):305–10.

41. Arguedas M. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology*. 2003 Jan;37(1):192–7.
42. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary Syndrome — A Liver-Induced Lung Vascular Disorder. *N Engl J Med*. 2008 May 29;358(22):2378–87.
43. Martínez GP, Barberà JA, Visa J, Rimola A, Paré JC, Roca J, et al. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol*. 2001 May;34(5):651–7.
44. Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP, Batra P, Simmons MS. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med*. 1991 Jun;90(6):693–700.
45. Battaglia SE, Pretto JJ, Irving LB, Jones RM, Angus PW. Resolution of gas exchange abnormalities and intrapulmonary shunting following liver transplantation. *Hepatology*. 1997 May 1;25(5):1228–32.
46. Martínez-Pallí G, Gómez FP, Barberà JA, Navasa M, Roca J, Rodríguez-Roisin R, et al. Sustained low diffusing capacity in hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *World J Gastroenterol WJG*. 2006 Sep 28;12(36):5878–83.
47. Stanley NN, Williams AJ, Dewar CA, Blendis LM, Reid L. Hypoxia and hydrothoraces in a case of liver cirrhosis: correlation of physiological, radiographic, scintigraphic, and pathological findings. *Thorax*. 1977 Aug;32(4):457–71.
48. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. HEpatopulmonary syndrome. clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest*. 1993 Aug 1;104(2):515–21.
49. Poterucha JJ, Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA, Stanson AW, Krom RA. Failure of hepatopulmonary syndrome to resolve after liver transplantation and successful treatment with embolotherapy. *Hepatol Baltim Md*. 1995 Jan;21(1):96–100.
50. Lee KN, Lee HJ, Shin WW, Webb WR. Hypoxemia and liver cirrhosis (hepatopulmonary syndrome) in eight patients: comparison of the central and peripheral pulmonary vasculature. *Radiology*. 1999 May;211(2):549–53.
51. Köksal D, Kaçar S, Köksal AS, Tüfekçioğlu O, Küçükay F, Okten S, et al. Evaluation of intrapulmonary vascular dilatations with high-resolution computed thorax tomography in patients with hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Jan;40(1):77–83.
52. Martinez G, Barberà JA, Navasa M, Roca J, Visa J, Rodriguez-Roisin R. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. *J Hepatol*. 1999 May;30(5):882–9.

53. McAdams HP, Erasmus J, Crockett R, Mitchell J, Godwin JD, McDermott VG. The hepatopulmonary syndrome: radiologic findings in 10 patients. *Am J Roentgenol*. 1996 Jun 1;166(6):1379–85.
54. Thevenot T, Pastor C-M, Cervoni J-P, Jacquelinet C, Nguyen-Khac E, Richou C, et al. [Hepatopulmonary syndrome]. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2009 Jul;33(6-7):565–79.
55. Varghese J, Ilias-basha H, Dhanasekaran R, Singh S, Venkataraman J. Hepatopulmonary syndrome - past to present. *Ann Hepatol*. 2007 Sep;6(3):135–42.
56. Noli K, Solomon M, Golding F, Charron M, Ling SC. Prevalence of Hepatopulmonary Syndrome in Children. *Pediatrics*. 2008 Mar 1;121(3):e522–7.
57. Tumgor G, Arikan C, Yuksekkaya HA, Cakir M, Levent E, Yagci RV, et al. Childhood cirrhosis, hepatopulmonary syndrome and liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2008 May 1;12(3):353–7.
58. Sari S, Oguz D, Sucak T, Dalgic B, Atasever T. Hepatopulmonary Syndrome in Children with Cirrhotic and Non-Cirrhotic Portal Hypertension: A Single-Center Experience. *Dig Dis Sci*. 2011 Jul 27;57(1):175–81.
59. Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Müller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2003 Oct;125(4):1042–52.
60. Lima BLG, França AVC, Pazin-Filho A, Araújo WM, Martinez JAB, Maciel BC, et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2004 Jan;79(1):42–8.
61. Lenci I, Alvior A, Manzia TM, Toti L, Neuberger J, Steeds R. Saline Contrast Echocardiography in Patients With Hepatopulmonary Syndrome Awaiting Liver Transplantation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Jan 1;22(1):89–94.
62. Taillé C, Cadranet J, Bellocq A, Thabut G, Soubrane O, Durand F, et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France. *Transplantation*. 2003 May 15;75(9):1482–9; discussion 1446–7.
63. Gupta S, Castel H, Rao RV, Picard M, Lilly L, Faughnan ME, et al. Improved Survival After Liver Transplantation in Patients with Hepatopulmonary Syndrome. *Am J Transplant*. 2010 Feb 1;10(2):354–63.
64. Fukushima KY, Yatsushashi H, Kinoshita A, Ueki T, Matsumoto T, Osumi M, et al. Two cases of hepatopulmonary syndrome with improved liver function following long-term oxygen therapy. *J Gastroenterol*. 2007 Mar 12;42(2):176–80.
65. Casey S, Schelleman A, Angus P. Recurrence of hepatopulmonary syndrome post-orthotopic liver transplantation in a patient with noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology*. 2013 Dec 1;58(6):2205–6.

66. Fallon MB, Mulligan DC, Gish RG, Krowka MJ. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl.* 2006 Dec 1;12(S3):S105–7.
67. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MAE, Kawut SM, Fallon MB, Manzarbeitia C, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: A report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl.* 2004 Feb 1;10(2):174–82.
68. Goldberg DS, Krok K, Batra S, Trotter JF, Kawut SM, Fallon MB. Impact of the Hepatopulmonary Syndrome MELD Exception Policy on Outcomes of Patients After Liver Transplantation: An Analysis of the UNOS Database. *Gastroenterology.* 2014 May;146(5):1256–65.e1.
69. Ghabril M, Lucey M. Is It Time to Recalibrate the MELD Exception Points Attributed for Hepatopulmonary Syndrome? *Gastroenterology.* 2014 May;146(5):1158–60.
70. Tsao J, Weng N, Ma H, Jiang M, Zhao H, Li X. Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts in the Management of Hepatopulmonary Syndrome: A Systemic Literature Review. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* 2015 Jun 11;
71. Allgaier HP, Haag K, Ochs A, Hauenstein KH, Jeserich M, Krause T, et al. Hepatopulmonary syndrome: successful treatment by transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS). *J Hepatol.* 1995 Jul;23(1):102.
72. Selim KM, Akriviadis EA, Zuckerman E, Chen D, Reynolds TB. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a successful treatment for hepatopulmonary syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1998 Mar;93(3):455–8.
73. Lasch HM, Fried MW, Zacks SL, Odell P, Johnson MW, Gerber DA, et al. Use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to liver transplantation in a patient with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2001 Feb;7(2):147–9.
74. Chevallier P, Novelli L, Motamedi J-P, Hastier P, Brunner P, Bruneton J-N. Hepatopulmonary syndrome successfully treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a three-year follow-up. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* 2004 Jun;15(6):647–8.
75. Benítez C, Arrese M, Jorquera J, Godoy I, Contreras A, Loyola S, et al. Successful treatment of severe hepatopulmonary syndrome with a sequential use of TIPS placement and liver transplantation. *Ann Hepatol.* 2009 Mar;8(1):71–4.
76. Wallace MC, James AL, Marshall M, Kontorinis N. Resolution of severe hepatopulmonary syndrome following transjugular portosystemic shunt procedure. *BMJ Case Rep.* 2012;2012.
77. Nistal MW, Pace A, Klose H, Benten D, Lohse AW. Hepatopulmonary syndrome caused by sarcoidosis of the liver treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Thorax.* 2013 Sep;68(9):889–90.

78. Riegler JL, Lang KA, Johnson SP, Westerman JH. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt improves oxygenation in hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. 1995 Sep;109(3):978–83.
79. Martinez-Palli G, Drake BB, Garcia-Pagan J-C, Barbera J-A, Arguedas MR, Rodriguez-Roisin R, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on pulmonary gas exchange in patients with portal hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol WJG*. 2005 Nov 21;11(43):6858–62.
80. Corley DA, Scharschmidt B, Bass N, Somberg K, Gold W, Sonnenberg K. Lack of efficacy of TIPS for hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. 1997 Aug;113(2):728–30.
81. Brussino L, Bucca C, Morello M, Scappaticci E, Mauro M, Rolla G. Effect on dyspnoea and hypoxaemia of inhaled N(G)-nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2003 Jul 5;362(9377):43–4.
82. Gómez FP, Barberà JA, Roca J, Burgos F, Gistau C, Rodríguez-Roisin R. Effects of nebulized NG-nitro-L-arginine methyl ester in patients with hepatopulmonary syndrome. *Hepatology*. 2006 May 1;43(5):1084–91.
83. Tanikella R, Philips GM, Faulk DK, Kawut SM, Fallon MB. Pilot Study of Pentoxifylline in Hepatopulmonary Syndrome. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2008 Aug;14(8):1199–203.
84. Gupta L, Kumar A, Jaiswal A, et al. Pentoxifylline therapy for hepatopulmonary syndrome: A pilot study. *Arch Intern Med*. 2008 Sep 8;168(16):1820–3.
85. Gupta S, Faughnan ME, Lilly L, Hutchison S, Fowler R, Bayoumi AM. Norfloxacin Therapy for Hepatopulmonary Syndrome: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Dec 1;8(12):1095–8.
86. Scemama-Clergue J, Piquet J, Clerici C, Harf A, Dhumeaux D. Effects of propranolol on pulmonary gas exchange in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1989 Sep;9(2):234–9.
87. Nakos G, Evrenoglou D, Vassilakis N, Lampropoulos S. Haemodynamics and gas exchange in liver cirrhosis: the effect of orally administered almitrine bismesylate. *Respir Med*. 1993 Feb;87(2):93–8.
88. Andrivet P, Cadranel J, Housset B, Herigault R, Harf A, Adnot S. Mechanisms of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency. Effects of indomethacin. *Chest*. 1993 Feb;103(2):500–7.
89. Rolla G, Bucca C, Brussino L. Methylene Blue in the Hepatopulmonary Syndrome. *N Engl J Med*. 1994 Oct 20;331(16):1098–1098.
90. Schenk P, Madl C, Rezaie-Majd S, Lehr S, Müller C. Methylene Blue Improves the Hepatopulmonary Syndrome. *Ann Intern Med*. 2000 Nov 7;133(9):701–6.

91. Roma J, Balbi E, Pacheco-Moreira L, Gonzalez AC, Leal CG, Pousa F, et al. Methylene blue used as a bridge to liver transplantation postoperative recovery: a case report. *Transplant Proc.* 2010 Mar;42(2):601–4.
92. Song JY, Choi JY, Ko JT, Bae EJ, Kim HS, Noh CI, et al. Long-term aspirin therapy for hepatopulmonary syndrome. *Pediatrics.* 1996 Jun;97(6 Pt 1):917–20.
93. Moreira Silva H, Reis G, Guedes M, Cleto E, Vizcaíno JR, Kelly D, et al. A case of hepatopulmonary syndrome solved by mycophenolate mofetil (an inhibitor of angiogenesis and nitric oxide production). *J Hepatol.* 2013 Mar 1;58(3):630–3.
94. Abrams GA, Fallon MB. Treatment of hepatopulmonary syndrome with *Allium sativum* L. (garlic): a pilot trial. *J Clin Gastroenterol.* 1998 Oct;27(3):232–5.
95. De BK, Dutta D, Pal SK, Gangopadhyay S, Baksi S Das, Pani A. The role of garlic in hepatopulmonary syndrome: A randomized controlled trial. *Can J Gastroenterol.* 2010 Mar;24(3):183–8.
96. Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, Reid L. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver--lung spider nevi. *N Engl J Med.* 1966 Feb 10;274(6):291–8.
97. Krowka MJ, Cortese DA. Pulmonary aspects of chronic liver disease and liver transplantation. *Mayo Clin Proc.* 1985 Jun;60(6):407–18.
98. Agusti AG, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas exchange impairment in patients with liver cirrhosis. *Clin Chest Med.* 1996 Mar;17(1):49–66.
99. Schraufnagel DE, Kay JM. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin Chest Med.* 1996 Mar;17(1):1–15.
100. Schraufnagel DE, Malik R, Goel V, Ohara N, Chang SW. Lung capillary changes in hepatic cirrhosis in rats. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol.* 1997 Jan 1;272(1):L139–47.
101. Zhang J, Luo B, Tang L, Wang Y, Stockard CR, Kadish I, et al. Pulmonary Angiogenesis in a Rat Model of Hepatopulmonary Syndrome. *Gastroenterology.* 2009 Mar;136(3):1070–80.
102. Feng G, Rong H. The role of hemodynamic and vasoactive substances on hepatopulmonary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(3):380–6.
103. Shah T, Isaac J, Adams D, Kelly D, Liver Units. Development of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension in a paediatric liver transplant patient. *Pediatr Transplant.* 2005 Feb;9(1):127–31.
104. Jones FD, Kuo PC, Johnson LB, Njoku MJ, Dixon-Ferguson MK, Plotkin JS. The coexistence of portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Anesthesiology.* 1999 Feb;90(2):626–9.

105. Pham DM, Subramanian R, Parekh S. Coexisting hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: implications for liver transplantation. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Aug;44(7):e136–40.
106. Katsuta Y, Honma H, Zhang X-J, Ohsuga M, Komeichi H, Shimizu S, et al. Pulmonary blood transit time and impaired arterial oxygenation in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol*. 2005 Jan;40(1):57–63.
107. Shaldon S, Caesar J, Chiandussi L, Williams HS, Sheville E, Sherlock S. The Demonstration of Porta-Pulmonary Anastomoses in Portal Cirrhosis with the Use of Radioactive Krypton (Kr85). *N Engl J Med*. 1961 Aug 31;265(9):410–4.
108. Kinane TB, Westra SJ. Case 31-2004. *N Engl J Med*. 2004 Oct 14;351(16):1667–75.
109. Srivastava D, Preminger T, Lock JE, Mandell V, Keane JF, Mayer JE, et al. Hepatic venous blood and the development of pulmonary arteriovenous malformations in congenital heart disease. *Circulation*. 1995 Sep 1;92(5):1217–22.
110. Fallon MB, Abrams GA, McGrath JW, Hou Z, Luo B. Common bile duct ligation in the rat: a model of intrapulmonary vasodilatation and hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 1997 Apr 1;272(4):G779–84.
111. Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, Capron F, Heller J, Tazi KA, et al. Role of Nitric Oxide in Hepatopulmonary Syndrome in Cirrhotic Rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Sep 1;164(5):879–85.
112. Zhang X-J, Katsuta Y, Akimoto T, Ohsuga M, Aramaki T, Takano T. Intrapulmonary vascular dilatation and nitric oxide in hypoxemic rats with chronic bile duct ligation. *J Hepatol*. 2003 Nov;39(5):724–30.
113. Fallon MB, Abrams GA, Luo B, Hou Z, Dai J, Ku DD. The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. 1997 Aug;113(2):606–14.
114. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, Dutto L, Polizzi S, Scappaticci E, et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology*. 1997 Oct 1;26(4):842–7.
115. Sato K, Oka M, Hasunuma K, Ohnishi M, Sato K, Kira S. Effects of separate and combined ETA and ETB blockade on ET-1-induced constriction in perfused rat lungs. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 1995 Nov 1;269(5):L668–72.
116. Zhang M, Luo B, Chen S-J, Abrams GA, Fallon MB. Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 1999 Nov 1;277(5):G944–52.
117. Luo B, Abrams GA, Fallon MB. Endothelin-1 in the rat bile duct ligation model of hepatopulmonary syndrome: correlation with pulmonary dysfunction. *J Hepatol*. 1998 Oct;29(4):571–8.

118. Koch DG, Bogatkevich G, Ramshesh V, Lemasters JJ, Uflacker R, Reuben A. Elevated levels of endothelin-1 in hepatic venous blood are associated with intrapulmonary vasodilatation in humans. *Dig Dis Sci*. 2012 Feb;57(2):516–23.
119. Luo B, Liu L, Tang L, Zhang J, Stockard CR, Grizzle WE, et al. Increased pulmonary vascular endothelin B receptor expression and responsiveness to endothelin-1 in cirrhotic and portal hypertensive rats: a potential mechanism in experimental hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol*. 2003 May;38(5):556–63.
120. Luo B, Tang L, Wang Z, Zhang J, Ling Y, Feng W, et al. Cholangiocyte Endothelin 1 and Transforming Growth Factor β 1 Production in Rat Experimental Hepatopulmonary Syndrome. *Gastroenterology*. 2005 Aug;129(2):682–95.
121. Yang W, Zhang J, Hu B, Wu W, Venter J, Alpini G, et al. The role of receptor tyrosine kinase activation in cholangiocytes and pulmonary vascular endothelium in experimental hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2014 Jan 1;306(1):G72–80.
122. Vaughan RB, Angus PW, Chin-Dusting JPF. Evidence for altered vascular responses to exogenous endothelin-1 in patients with advanced cirrhosis with restoration of the normal vasoconstrictor response following successful liver transplantation. *Gut*. 2003 Oct;52(10):1505–10.
123. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taurá P, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2001 Jan;34(1):32–7.
124. Chang SW, Ohara N. Chronic biliary obstruction induces pulmonary intravascular phagocytosis and endotoxin sensitivity in rats. *J Clin Invest*. 1994 Nov;94(5):2009–19.
125. Liu L, Liu N, Zhao Z, Liu J, Feng Y, Jiang H, et al. TNF- α neutralization improves experimental hepatopulmonary syndrome in rats. *Liver Int*. 2012 Jul 1;32(6):1018–26.
126. Sztrymf B, Rabiller A, Nunes H, Savale L, Lebrec D, Pape AL, et al. Prevention of hepatopulmonary syndrome and hyperdynamic state by pentoxifylline in cirrhotic rats. *Eur Respir J*. 2004 May 1;23(5):752–8.
127. Rabiller A, Nunes H, Lebrec D, Tazi KA, Wartski M, Dulmet E, et al. Prevention of Gram-Negative Translocation Reduces the Severity of Hepatopulmonary Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Aug 15;166(4):514–7.
128. Arguedas MR, Drake BB, Kapoor A, Fallon MB. Carboxyhemoglobin levels in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):328–33.
129. Carter EP, Hartsfield CL, Miyazono M, Jakkula M, Morris KG, McMurtry IF. Regulation of heme oxygenase-1 by nitric oxide during hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2002 Aug 1;283(2):L346–53.

130. Zhang J, Ling Y, Luo B, Tang L, Ryter SW, Stockard CR, et al. Analysis of pulmonary heme oxygenase-1 and nitric oxide synthase alterations in experimental hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. 2003 Nov;125(5):1441–51.
131. Sumanovski LT, Battegay E, Stumm M, van der Kooij M, Sieber CC. Increased angiogenesis in portal hypertensive rats: role of nitric oxide. *Hepatology*. 1999 Apr;29(4):1044–9.
132. Thenappan T, Goel A, Marsboom G, Fang Y-H, Toth PT, Zhang HJ, et al. A Central Role for CD68(+) Macrophages in Hepatopulmonary Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Apr 15;183(8):1080–91.
133. Zhang J, Yang W, Luo B, Hu B, Maheshwari A, Fallon MB. The Role of CX3CL1/CX3CR1 in Pulmonary Angiogenesis and Intravascular Monocyte Accumulation in Rat Experimental Hepatopulmonary Syndrome. *J Hepatol*. 2012 Oct;57(4):752–8.
134. Zhang J, Yang W, Hu B, Wu W, Fallon MB. Endothelin-1 Activation of the Endothelin B Receptor Modulates Pulmonary Endothelial CX3CL1 and Contributes to Pulmonary Angiogenesis in Experimental Hepatopulmonary Syndrome. *Am J Pathol*. 2014 Jun;184(6):1706–14.
135. Dimmeler S, Zeiher AM. Akt Takes Center Stage in Angiogenesis Signaling. *Circ Res*. 2000 Jan 7;86(1):4–5.
136. Coulon S, Heindryckx F, Geerts A, Van Steenkiste C, Colle I, Van Vlierberghe H. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2011 Feb;31(2):146–62.
137. Chang C-C, Chuang C-L, Lee F-Y, Wang S-S, Lin H-C, Huang H-C, et al. Sorafenib treatment improves hepatopulmonary syndrome in rats with biliary cirrhosis. *Clin Sci Lond Engl 1979*. 2013 Apr;124(7):457–66.
138. Chen B, Ning JL, Gu JT, Cui J, Yang Y, Wang Z, et al. Caspase-3 inhibition prevents the development of hepatopulmonary syndrome in common bile duct ligation rats by alleviating pulmonary injury. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2015 Apr;35(4):1373–82.
139. Zhang H, Lv M, Zhao Z, Jia J, Zhang L, Xiao P, et al. Glucose-regulated protein 78 may play a crucial role in promoting the pulmonary microvascular remodeling in a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gene*. 2014 Jul 15;545(1):156–62.
140. Raevens S, Coulon S, Van Steenkiste C, Colman R, Verhelst X, Van Vlierberghe H, et al. Role of angiogenic factors/cell adhesion markers in serum of cirrhotic patients with hepatopulmonary syndrome. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2015 May;35(5):1499–507.
141. Luo B, Liu L, Tang L, Zhang J, Ling Y, Fallon MB. ET-1 and TNF- α in HPS: analysis in prehepatic portal hypertension and biliary and nonbiliary cirrhosis in rats. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2004 Feb 1;286(2):G294–303.

142. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Heathcote EJ, Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology*. 1995 May;21(5):1238–47.
143. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996 Aug 1;24(2):289–93.
144. Kim MY, Cho MY, Baik SK, Park HJ, Jeon HK, Im CK, et al. Histological subclassification of cirrhosis using the Laennec fibrosis scoring system correlates with clinical stage and grade of portal hypertension. *J Hepatol*. 2011 Nov;55(5):1004–9.
145. Marzano C, Cazals-Hatem D, Rautou P-E, Valla D-C. The significance of nonobstructive sinusoidal dilatation of the liver: Impaired portal perfusion or inflammatory reaction syndrome. *Hepatology*. 2015 Feb 13;
146. Pusztaszeri MP, Seelentag W, Bosman FT. Immunohistochemical Expression of Endothelial Markers CD31, CD34, von Willebrand Factor, and Fli-1 in Normal Human Tissues. *J Histochem Cytochem*. 2006 Apr 1;54(4):385–95.
147. Caballero T, Pérez-Milena A, Masseroli M, O'Valle F, Salmerón FJ, Del Moral RM, et al. Liver fibrosis assessment with semiquantitative indexes and image analysis quantification in sustained-responder and non-responder interferon-treated patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2001 May;34(5):740–7.
148. Plessier A, Rautou P-E, Valla D-C. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol*. 2012;56 Suppl 1:S25–38.
149. Ma C, Crippin JS, Chapman WC, Korenblat K, Vachharajani N, Gunter KL, et al. Parenchymal alterations in cirrhotic livers in patients with hepatopulmonary syndrome or portopulmonary hypertension. *Liver Transpl*. 2013 Jul 1;19(7):741–50.
150. Valla DC. Thrombosis and anticoagulation in liver disease. *Hepatology*. 2008 Apr 1;47(4):1384–93.
151. Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, Northup PG, Senzolo M, Stravitz RT, et al. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol*. 2010 Aug;53(2):362–71.
152. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology*. 2005 Mar;41(3):553–8.
153. Horvatits T, Drolz A, Roedl K, Herkner H, Ferlitsch A, Perkmann T, et al. Von Willebrand factor antigen for detection of hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2014 Sep;61(3):544–9.
154. Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology*. 2012 Nov;143(5):1253–60.e1–4.

Lésions vasculaires hépatiques et syndrome hépto-pulmonaire chez les malades atteints de cirrhose

RESUME :

Contexte et objectifs : Le syndrome hépto-pulmonaire (SHP) est caractérisé par une hypoxémie et des dilatations capillaires intrapulmonaires dans un contexte de maladies du foie. La physiopathologie du SHP est mal connue et les lésions anatomopathologiques hépatiques n'ont pas été étudiées. L'objectif de l'étude était d'analyser les lésions existant dans le foie des malades atteints de cirrhose avec SHP. **Malades et méthodes :** Nous avons réalisé une étude cas-témoins monocentrique comparant les explants hépatiques de malades atteints de cirrhose compliquée de SHP avec ceux de malades atteints de cirrhose sans SHP. Un appariement sur l'âge des malades, la cause et la sévérité de la maladie hépatique a été effectué. **Résultats :** 19 malades atteints de SHP ont été comparés à 57 témoins indemnes de SHP. Les cas et les témoins avaient un âge, des causes et une sévérité de la maladie du foie similaires. A l'examen histologique, la fibrose était similaire dans les deux groupes, mais les malades atteints de SHP avaient plus fréquemment des secteurs d'extinction parenchymateuse que les témoins. L'analyse a montré aussi plus de thromboses des veines portes intrahépatiques ($p = 0,001$), d'anomalies des veines centrolobulaires ($p = 0,025$), de distension sinusoidale ($p = 0,048$) et de multiplication vasculaire ($p = 0,001$) chez les malades avec SHP que chez les témoins. **Conclusions :** Cette étude a montré qu'il existe beaucoup plus de lésions vasculaires obstructives et de secteurs d'extinction parenchymateuse dans le foie des malades atteints de cirrhose avec SHP que dans celui de malades atteints de cirrhose sans SHP. Ceci suggère un rôle des lésions vasculaires hépatiques dans la pathogénie du SHP.

Mots clés : Syndrome hépto-pulmonaire ; cirrhose ; thromboses hépatiques ; extinction parenchymateuse ; ischémie hépatique ; hypoxie

Hepatic vascular disorders and hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis

ABSTRACT :

Background and aims: Hepatopulmonary syndrome (HPS) is characterized by hypoxemia and intrapulmonary vascular dilatations in patients with liver disease. The pathogenesis of HPS is poorly understood. Liver histological changes associated with HPS have not been studied. The aim of this study was to analyze liver changes associated with HPS in patients with cirrhosis.

Patients and methods: We performed a monocentric retrospective case-control study comparing explanted livers from patients with cirrhosis and HPS to matched controls without HPS. Patients were matched for age, cause and severity of their liver disease.

Results: 19 patients with HPS were compared to 57 controls. Age, cause and severity of cirrhosis was similar between both groups of patients. Pathological analysis showed that the frequency and severity of fibrosis was similar in both groups, but patients with HPS had more frequent liver parenchymal extinction than controls. Patients with HPS also had more commonly intrahepatic portal vein thrombosis ($p = 0.001$), thickening or obstruction of centrilobular veins ($p = 0.025$), sinusoidal dilatation ($p = 0.048$) and vascular proliferation ($p = 0.001$) than patients without HPS.

Conclusion: Liver vascular lesions and their consequence on liver parenchyma, namely focal parenchymal extinctions, are more frequent in patients with cirrhosis and HPS than in those without HPS. This suggests that hepatic vascular lesions may be involved in the pathogenesis of HPS.

Key words : Hepatopulmonary syndrome ; cirrhosis ; hepatic thrombosis ; parenchymal extinction ; hepatic ischemia ; hypoxia

**Université Paris Descartes - Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06**

